

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

Přírodovědecká fakulta

Katedra antropologie a genetiky člověka

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Antropologie a genetika člověka



Bc. Adéla Jarošová

**Metabolická specifika žen s pozitivní anamnézou
gestačního diabetu**

Metabolic specifics of women with a positive history of gestational diabetes

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Vedoucí práce: RNDr. Daniela Vejražková, Ph.D.

Praha 2017

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně, a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze,

Adéla Jarošová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala vedoucí mé diplomové práce paní RNDr. Daniele Vejražkové, Ph.D. Hluboce si vážím pomoci, trpělivosti a času, které mi věnovala během celého období zpracovávání práce. Dále bych chtěla poděkovat za pomoc dalším členům pracujícím na Oddělení molekulární endokrinologie Endokrinologického ústavu v Praze, především pak jmenovitě paní RNDr. Markétě Vaňkové, Ph.D. a RNDr. Petře Lukášové, Ph.D. V neposlední řadě děkuji své rodině a osobám z blízkého okolí za jejich bezmeznou oporu během celého studia.

Abstrakt

Gestační diabetes (GDM) je porucha metabolismu glukózy nastupující poprvé v těhotenství a spontánně ustupující po porodu. Problematika GDM je velmi aktuální, jelikož podle poslední aktualizace diagnostických kritérií je touto poruchou ohroženo až 17 % těhotných žen. Incidence GDM koreluje s narůstající prevalencí nadváhy/obezity a metabolického syndromu. Je prokázáno, že ženy, které prodělaly gestační diabetes, mají enormně zvýšené riziko rozvoje diabetes mellitus 2. typu (DM2T). GDM ovlivňuje také plod a to jak přímo (např. rozvoj makrosomie), tak epigeneticky (zvyšuje náchylnost k obezitě, k rozvoji DM2T či kardiovaskulárních chorob). Významný vliv na rozvoj GDM (resp. DM2T) má tělesné složení v přímé souvislosti s životním stylem, především se složením stravy a pohybovým režimem, v neposlední řadě hraje roli také genetické pozadí. Včasná intervence může pomoci oddálit riziko případného rozvoje DM2T a dalších metabolických komplikací.

V diplomové práci jsme sledovali metabolické profily glukózy a lipidů, tělesné složení na základě antropometrického měření a součástí bylo i dotazníkové šetření o nutričním příjmu a pohybové aktivitě. Pro komplexní zpracování problematiky jsme sledovali i vliv kandidátního genu gestačního diabetu *PPAR γ* . Výsledky práce poslouží ke zlepšení predikce rizik plynoucích z pozitivní anamnézy gestačního diabetu a informovanosti žen o konkrétních vhodných preventivních opatřeních.

Pro biochemické, antropometrické, anamnestické i genetické testování bylo vyšetřeno 294 žen, z toho 233 pacientek s pozitivní anamnézou GDM a 61 kontrol s neporušenou glukózovou tolerancí. Klinicko-biochemická vyšetření byla stanovena z krevního séra a plazmy. K rozšířenému testování genetického pozadí byl využit soubor 1191 žen, z toho 458 žen s pozitivní anamnézou GDM a 733 kontrol. Pro genetickou analýzu byla použita DNA izolovaná z periferní krve.

V diplomové práci byly potvrzeny podstatné rozdíly v metabolismu žen s pozitivní anamnézou GDM v porovnání s kontrolním souborem. Velmi významně se projevil faktor kojení. U kojících žen s pozitivní anamnézou GDM bylo zjištěno snížení inzulinové rezistence vzhledem k nekojícím (HOMA-R $p < 0,000$). Dále u nich byl v některých parametrech zjištěn lepší lipidový profil v porovnání s kontrolami (triacylglyceroly $p < 0,000$; HDL $p = 0,040$;

bazální hladiny VMK $p=0,001$). Genetické testování nepodpořilo hypotézu o asociaci polymorfismu Pro12Ala genu *PPAR* γ s GDM ($p=0,614$).

Klíčová slova: gestační diabetes mellitus, inzulínová rezistence, glukózový metabolismus, lipidový metabolismus, DM2T, polymorfismus Pro12Ala genu *PPAR* γ , kojení

Abstract

Gestational diabetes (GDM) is a disorder of glucose metabolism arising for the first time in pregnancy and spontaneously receding after birth. The issue of GDM is very topical since, according to the latest update of diagnostic criteria, up to 17% of pregnant women is threatened by this disorder. The incidence of GDM correlates with the increasing prevalence of overweight/obesity and metabolic syndrome. It is proved that women who have had gestational diabetes have an enormously increased risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM2T). The risk associated with a gestational diabetes pregnancy stretches beyond the host, and can affect the fetus both directly (e.g. macrosomia development), and epigenetically (increases susceptibility to obesity, DM2T development or cardiovascular disease). Significant influence on the development of GDM (or DM2T) is a body composition that is directly related to lifestyle (nutritional intake and physical activity) and genetic role is also involved. Early intervention may help delay the risk of developing DM2T and other metabolic complications.

In this diploma thesis we monitored metabolic profiles of glucose and lipids and body composition based on anthropometric examination and questionnaires of nutritional intake and physical activity. For the complex approach, we also monitored the influence of the candidate gene for gestational diabetes *PPAR γ* . The results of the thesis can be used to improve prediction of the health risks arising from a positive history of gestational diabetes and to inform women about specific appropriate preventive measures.

We examined 294 women for biochemical, anthropometric, anamnestic and genetic data, of which 233 were patients with a positive history of GDM and 61 controls with normal glucose tolerance. Clinical-biochemical examinations were performed from blood serum and plasma. We also analyzed genetic background on a larger group in total of 1191 women, of which were 458 women with a positive history of GDM and 733 controls. DNA isolated from peripheral blood was used for genetic analysis.

The diploma thesis confirmed the substantial differences in the metabolism of women with a positive history of GDM compared to the control group. As a strongly significant we found a breast feeding factor. In women with a positive history of GDM who had a positive history of GDM and breast fed an increase in insulin sensitivity was found when compared to women who did not breast feed (HOMA-R $p < 0.000$). Furthermore, even better lipid profile

was observed among breastfeeding GDM woman compared to control group (triacylglycerols $p<0.000$; HDL $p=0.040$; basal FFA levels $p=0.001$). Genetic analysis did not support the hypothesis of the association of the Pro12Ala polymorphism of the *PPAR γ* gene with the GDM ($p=0.614$).

Key words: gestational diabetes mellitus, insulin resistance, glucose metabolism, lipid metabolism, DM2T, Pro12Ala polymorphism of *PPAR γ* gene, breast feeding

OBSAH

1 LITERÁRNÍ ÚVOD	10
1.1 ÚVODNÍ SLOVO K DIABETU	10
1.2 GESTAČNÍ DIABETES	11
1.2.1 Epidemiologie	11
1.2.2 Rozvoj GDM.....	13
1.2.3 Rizikové faktory pro rozvoj GDM.....	17
1.2.4 Diagnostika GDM.....	18
1.2.5 Komplikace pro matku a dítě.....	21
1.3 LIPIDY A JEJICH VÝZNAM PŘI GDM	23
1.3.1 Mastné kyseliny	23
1.3.2 Cholesterol	26
1.4 VLIVY ŽIVOTNÍHO STYLU	28
1.4.1 Nutriční příjem.....	28
1.4.2 Fyzická aktivita.....	29
1.5 GEN PPAR γ A JEHO ROLE V METABOLISMU	29
2 CÍLE A HYPOTÉZY	32
3 MATERIÁL	34
3.1 CHARAKTERIZACE ZÁKLADNÍHO SOUBORU	34
3.2 CHARAKTERIZACE ROZŠÍŘENÉHO SOUBORU	34
4 METODY	36
4.1 BIOCHEMICKÁ VYŠETŘENÍ	36
4. 1. 1 Orální glukózový toleranční test OGTT	36
4.2 ANTROPOMETRICKÉ VYŠETŘENÍ.....	38
4.3 DOTAZNÍKOVÁ ŠETŘENÍ	39
4.4 GENETICKÉ VYŠETŘENÍ.....	39
4.4.1 Izolace DNA	39
4.4.2 RealTime PCR	40
4.5 STATISTICKÁ ANALÝZA.....	41
5 VÝSLEDKY	43

5.1 BIOCHEMICKÉ PARAMETRY	43
5.2 ANTROPOMETRICKÉ PARAMETRY	45
5.3 DOTAZNÍKOVÁ ŠETŘENÍ	46
5.4 GENETICKÁ ČÁST	48
6 DISKUZE	49
7 ZÁVĚR	55
8 SEZNAM ZKRATEK	57
9 ZDROJE	59
10 PŘÍLOHY	75

1 Literární úvod

1.1 Úvodní slovo k diabetu

Pojmem diabetes mellitus označujeme skupinu závažných onemocnění, která se vyznačují neschopností organismu zpracovávat glukózu cirkulující v krevním oběhu. Důvodem může být porucha tvorby hormonu inzulínu, který umožňuje přestup glukózy z krevního oběhu do buněk nebo je produkce inzulínu zachována, ovšem cílové tkáně na něj nereagují. Tento stav nazýváme inzulínovou rezistencí. Výsledkem je hyperglykémie, která z dlouhodobého hlediska, pokud není léčena, vede k chronickému poškození jednotlivých orgánů, především kardiovaskulárního a urologického systému, gastrointestinálního traktu, nervové soustavy či sítnice (Brown et al., 2004; Nathan et al., 2005). Největším úskalím diabetu je, že často dlouhodobě uniká pozornosti, jelikož jeho projevy mohou být řadu let nenápadné a nespecifické.

Nejvyšším podílem je mezi diabetiky zastoupen diabetes mellitus 2. typu (DM2T) a to z 90–95% (ADA, 2014). DM2T vzniká až v průběhu života jedince a příčina jeho rozvoje je multifaktoriální. Z vnějších faktorů mají největší negativní dopad zvýšená tělesná hmotnost, resp. obezita, především abdominálního typu a nízká fyzická aktivita. Při této formě diabetu je tvorba inzulínu do určitého stádia nemoci zachována, ale zároveň provázena inzulínovou rezistencí.

Diabetes mellitus 1. typu je zastoupen menšinově, pouze z 5-10% (ADA, 2014). Jedná se o multifaktoriálně podmíněné autoimunitní onemocnění, kdy dochází k autodestrukci β buněk Langerhansových ostrůvků pankreatu, které produkují inzulín. K projevům dochází často již v raném dětství, případně adolescenci, výjimečně v dospělosti. Léčba spočívá v dodávání syntetického inzulínu.

Existují i další specifické druhy diabetu, které tvoří minoritní procento z diagnostikovaných případů, například monogenní formy diabetu, MODY (maturity-onset type of diabetes of the young) a jeho subtypy a další.

1.2 Gestační diabetes

Onemocnění diabetem, které se manifestuje v těle ženy poprvé při graviditě, označujeme jako gestační diabetes mellitus (GDM). Jedná se o poruchy metabolismu glukózy různých stupňů závažnosti. K manifestaci GDM může dojít během celého těhotenství a posléze přetrvává až do poporodního období, kdy se během šestinedělí glukózová homeostáza postupně ustálí a diabetes odezní (WHO, 2013). GDM tedy přímo podléhá hormonální regulaci spojené s graviditou.

Vliv na manifestaci onemocnění má celá řada faktorů. Některé z nich, zejména ty na genetické úrovni, jsou i nadále předmětem vědeckých studií. Bylo však již zjištěno, že řada kandidátních genů je shodná s rizikovými geny pro diabetes mellitus 2. Typu (Huopio et al., 2013). Podstatný vliv mají jednotlivé složky metabolického syndromu jako inzulinová rezistence, nadváha či obezita, hypertenze či dyslipidémie (Murthy, Pavlić-Renar, 2002; Xu et al., 2014). Metabolickým syndromem (známým také jako syndrom X, nebo Reavenův syndrom) je míněno spojení vlivu několika nemocí a faktorů, které společně vedou ke vzniku dalších zdravotních komplikací. Pro diagnostiku metabolického syndromu je u dospělého pacienta nutná přítomnost alespoň 3 z následujících kritérií: abdominální obezita, vysoký krevní tlak, porušené hodnoty glykémie a krevních lipidů (Horska et al., 2014) Komplikací často přibývá s věkem.

K významným negativním okolnostem se také řadí vyšší věk, anamnéza GDM v předchozí graviditě, životní styl a s ním spojená strava, především pokud je chudá na vlákninu a bohatá na sacharidy, dále fyzická inaktivita či stres (Eliášová, 2014; Krejčí, 2016).

1.2.1 Epidemiologie

V roce 2004 byl proveden odhad výskytu různých typů diabetu v celosvětové populaci pro rok 2030 uvádějící 4,4 %, resp. 336 miliónů lidí (Wild et al., 2004). Podle dat WHO však trpělo různými typy diabetu už v roce 2014 až 8,5 %, resp. 422 miliónů dospělé populace (WHO, 2016). Nárůst výskytu GDM koreluje s alarmujícím vzrůstem prevalence diabetu a pandemií nadváhy, obezity a metabolického syndromu.

Vyčíslení zastoupení výskytu GDM nejen v rámci populace diabetiků, ale i v populaci těhotných žen, je značně limitováno odlišným přístupem k diagnostice GDM, ať už

na úrovni indikace vyšetření, samotné metodiky testování či interpretace dat na základě užití nejednotných kritérií napříč jednotlivými zeměmi. V roce 2015 bylo vydáno review shrnující globální odlišnosti diagnostiky GDM hodnotící je jako chaotické. Diagnostika se neliší pouze mezi jednotlivými státy, ale také v rámci států či dokonce nemocničních zařízení (Agarwal, 2015).

Z dat, která poskytuje Diabetická asociace ČR, bylo v roce 2013 v České Republice zaznamenáno souhrnně 861 647 pacientů s diabetem různého typu. Z tohoto množství připadá 1–3% na GDM, ve skutečnosti se ale předpokládá mnohem výraznější podíl (Diabetická asociace ČR, 2013).

V roce 2008 byla v 15 testovacích centrech v 9 zemích provedena randomizovaná HAPO studie, z níž vyplynula nová diagnostická kritéria, tzv. IAPDSG. V rámci této studie podstoupilo zhruba 23 tisíc těhotných žen orální glukózo-toleranční test (OGTT), GDM byl na základě přehodnocených diagnostických kritérií zjištěn u 17,8% z nich, záchyt se tak z předchozích 5–6 % zvýšil trojnásobně. Značně se lišil výskyt GDM mezi jednotlivými zeměmi. Nejméně postižených žen bylo diagnostikováno v Izraeli (9,3%), nejvíce pak v Kalifornii, USA (25,5%). Jedním z hlavních cílů studie bylo celosvětově sjednotit diagnostická kritéria pro GDM (Metzger, 2008). Podle International Diabetes Federation (2015) je světově každé 7. těhotenství postiženo GDM (IDF, 2015).

V roce 2015 došlo i v České Republice k přijetí nových mezinárodních kritérií pro diagnózu GDM, která zachycují mnohem více rizikových těhotenství, a lze očekávat, že počet postižených žen znatelně vzroste. To potvrzuje i česká retrospektivní studie z roku 2014 zahrnující 2565 těhotných žen, viz Tabulka 1 (Anderlová, 2014).

Tab. 1 Početní a procentuální zastoupení žen vyhodnocených jako gestační diabetičky pouze v 0. minutě a posléze ve všech třech kontrolovaných časech (ze souboru n=2565)

Glykémie	0. minuta		0., 60., 120. minuta	
Dle kritérií WHO 2013	109	4,2 %	571	22,3 %
Nová IAPDSG kritéria	669	26,1 %	818	31,9 %

1.2.2 Rozvoj GDM

Těhotenství představuje pro ženský organizmus velkou zátěž a nese s sebou celou řadu změn na úrovni metabolické, biochemické, fyziologické, hematologické a také imunologické (Sonagra et al., 2014). Tyto změny jsou však přechodné a po porodu většinou zcela reverzibilní (Cunningham et al., 2005). Je nutné si tedy uvědomit, že při každém těhotenství dochází k řadě adaptací, z nichž některé jsou spojeny se změnou metabolismu glukózy a regulací sekrece a účinku inzulínu (Catalano et al., 1998).

Ke změnám inzulínové senzitivity dochází v graviditě zcela fyziologicky (Ryan et al., 1985). Proto se někdy hovoří o GDM jako o extrémní manifestaci jinak běžných gestačních adaptací (Butte, 2000).

1.2.2.1 Inzulínová rezistence

Patofyziologie metabolismu glukózy je podmíněna rozvojem inzulínové rezistence (IR). Při rozvoji GDM v těhotenství se tedy uplatňují obdobné patologické procesy jako je tomu u DM2T (Wang et al., 2013b). IR je stav, kdy jednotlivé orgány jako játra, tuková tkáň a svalstvo vykazují sníženou biologickou odpověď na normální koncentraci volného plazmatického inzulínu v krvi (Hunter and Garvey, 1998). Do určité míry je tato tělesná adaptace těhotné ženy fyziologická a vede k zajištění adekvátní výživy plodu, jelikož metabolismus matky upřednostňuje energii z uložených tuků a šetří tím glukózu, která proniká placentou k plodu a umožňuje jeho vývoj (Sivan et al., 1999)

V prvním trimestru, se zvýšenou adipozitou matky, obvykle inzulínová senzitivita (IS) stoupá. Podle Kirwana (Kirwan et al., 2002) přibližně o 14%. Tělo matky efektivně využívá přijímané živiny a střežá tukové zásoby pro budoucí zátěž organismu. Inzulín je hormon regulující jak metabolismus glukózy, tak zároveň funguje antilipolyticky (Chow et al., 2011). Inzulín stimuluje přeměnu přijímaných sacharidů na mastné kyseliny (MK). Tato reakce probíhá především v postprandiálním období, má několik kroků a je ireverzibilní. Lipogeneze probíhá zejména v játrech, adipocytech či laktující mléčné žláze. MK jsou pak ukládány ve formě triacylglycerolů (Abraham et al., 1983).

Po prvním trimestru IS klesá a fyziologicky se rozvíjí inzulínová rezistence (Krejčí, 2016). K blokaci nejen účinku, ale i sekrece inzulínu přispívá celá řada hormonů, produkovaných

rostoucí fetoplacentární jednotkou a tukovou tkání, jejichž koncentrace v 2. a 3. trimestru stoupá a efekt se kumulativně zvyšuje (Newbern and Freemark, 2011). V této fázi těhotenství klesá inzulínem zprostředkované využití glukózy v těle přibližně o 50%. Pankreas při normální graviditě zvýší produkci inzulínu o 200-250% k dosažení euglykémie (Kuhl, 1998; Catalano et al., 1999; Metzger et al., 2007). V organismu s rozvíjejícím se GDM není tento kompenzatorní efekt hyperinzulinémie dostatečný a projeví se hyperglykemií.

Se sníženou metabolickou odpovědí na inzulín ustává jeho antilipolytický efekt. Glukóza je šetřena pro plod a organismus matky čerpá energii z tukových zásob. To se projeví zvýšenou koncentrací volných mastných kyselin (VMK) v krevním řečišti.

Rozvoj IR je multifaktoriální záležitost. Podstatně je IR ovlivněna komplexem provázaných účinků řady látek, které působí antagonisticky k inzulínu. Významné v tomto smyslu jsou cytokiny, resp. adipokiny, jako leptin, IL-6, adiponektin, TNF α , dále hormony HPL, HPGH, PLK a pohlavní hormony. Jejich narůstající koncentrace ve 2. trimestru a posléze ve 3. trimestru působí aditivně a přispívá k rozvoji GDM. Následující kapitoly (1.2.2.2 a 1.2.2.3) shrnují propojení těchto látek, obezity a rozvoje IR, resp. GDM.

1.2.2.2 Tuková tkáň

Dříve přijímaný názor, že tuková tkáň slouží pouze jako energetická zásobárna, je již dávno překonaný. Tuková tkáň má schopnost hormonálně ovlivnit organismus na všech úrovních a to jak endokrinně, parakrinně, tak i autokrinně. Vzdáleně působí například na skeletální svalstvo, mozek a játra (Mohamed-Ali et al., 1998). Již v roce 1987 byla potvrzena aktivní účast tukové tkáně ve vztahu k pohlavním hormonům (Siiteri, 1987). Posléze výzkumy potvrdily celou řadu dalších látek uvolňovaných tukovými buňkami (adipocyty), jako tumor nekrotizující faktor TNF α (Hotamisligil and Spiegelman, 1994), leptin (Caro et al., 1996), interleukin-6 (Mohamed-Ali et al., 1997), mastné kyseliny (Frayn, 1998) a další.

Adipocytokiny

Tuková tkáň není tvořena uniformě. Její hlavní složkou jsou tukové buňky adipocyty, které produkují adipocytokiny. Nacházejí se zde ale také imunokompetentní buňky, např.

makrofágy, které jsou zodpovědné za většinu produkce adipocytokinů (Polák et al., 2006). S rozvíjející se obezitou je v těle navozen prozánětlivý stav a makrofágy osidlují tukovou tkáň intenzivněji (Weisberg et al., 2003). K syntéze adipocytokinů dochází také v placentě (TNF α , leptin, aj.), což k rozvoji IR dále přispívá (Chen et al., 1991; Masuzaki et al., 1997).

Zásadní je protein **adiponectin**, který má schopnost ovlivnit metabolismus sacharidů a lipidů. Adiponectin zprostředkovává zvýšenou utilizaci a přenos glukózy, ale i VMK, nejen do tukové tkáně, ale také do hepatocytů a svalových buněk. V játrech potlačuje glukoneogenezi, v dalších tkáních ovlivňuje procesy vedoucí k energetické intracelulární rovnováze – genovou expresi, oxidaci glukózy a lipidů uložených v buňkách (Yamauchi et al., 2002). Adiponectin má tedy protektivní vliv na udržení glukózové homeostázy a pozitivně koreluje s hladinou HDL cholesterolu. Má také preventivní funkci proti ateroskleróze (Okamoto et al., 2000). Negativně je asociován s parametry IR, lačnou glykemií, inzulinémií, hodnotou BMI a koncentrací TG (Tschrutter et al., 2003). Adipocyty obézních lidí nebo jedinců postižených diabetem neprodukuje adiponectin v dostatečné míře (Hotta et al., 2000).

Leptin kromě adipocytů produkuje placenta, ale také jaterní a svalová tkáň či žaludek (Zhang et al., 1994). Tento adipocytokin se přímo podílí na regulaci tělesné hmotnosti a to ovlivňováním center sytosti v hypothalamu. Navozuje pocit sytosti, omezuje příjem potravy a stimuluje energetický výdej (Polák et al., 2006). Při zvýšených koncentracích leptinu v krvi obézních jedinců lze tvrdit, že došlo k navození rezistentního stavu vůči tomuto hormonu (Haluzík, 2002). Leptin negativně ovlivňuje β buňky pankreatu, které odpovídají sníženou sekrecí inzulínu (Seufert et al., 1999)

Významně je s IR asociován adipocytokin **IL-6** (interleukin 6). Jeho zvýšená koncentrace spolu s dalšími cytokiny v organismu vyvolává prozánětlivý stav, který dále přispívá k rozvoji diabetu či aterosklerózy (Polák et al., 2006). Podíl produkce IL-6 tukovou tkání je zhruba 30 %. IL-6 se váže na svůj buněčný receptor, čímž spustí kaskádu dějů, které vedou k inhibici inzulínového receptoru, a buňce je znemožněn přístup ke zpracování glukózy. V adipocytech IL-6 indukuje lipolýzu, která vede k nárůstu hladin VMK v krvi (Pedersen et al., 2001).

Dalším produktem tukové tkáně je **TNF α** , který také negativně ovlivňuje inzulínový receptor a aktivuje lipolýzu. Obojí vede ke zvýšení koncentrace VMK v oběhu. Podle Mohameda-Aliho (Mohamed-Ali et al., 1997) však působí TNF α pouze parakrinně a není uvolňován do oběhu. IS ovlivňuje pouze v místě sekrece. Kirwan (Kirwan et al., 2002) považuje TNF α za nejvíce signifikantní marker IR, za spolupůsobení leptinu a kortizolu. Příspěvek ostatních látek jako jsou estradiol, progesteron, PLK, HPL zhodnotil jako velmi nízký. Obézní ženy vykazovaly pozitivní korelaci v hladinách TNF α s hodnotami BMI a hyperinzulinémií (Hotamisligil and Spiegelman, 1994; Peraldi et al., 1996)

1.2.2.3 Fetoplacentární jednotka

Placenta nezajišťuje jen propojení mezi organizmem matky a plodu pro přenos nutrientů, ale je to hormonálně aktivní orgán. Tato produkce hormonů je zásadní pro udržení těhotenství. Placenta produkuje estrogeny, progesteron, hCG (choriový gonadotropin), HPL (placentární laktogen) (Barbieri, 1999). Mimo to je dalším orgánem produkujícím adipocytokiny leptin, resistin, TNF α a IL-6 (Chen et al., 1991; Masuzaki et al., 1997).

Cytokiny produkované placentou

Jako vyvíjející se orgán prochází placenta řadou funkčních a strukturních změn (Desoye, 1996). Kromě aktivní sekrece látek disponuje placenta celou řadou receptorů a je tak velmi ovlivnitelná látkami produkovanými organizmem matky. Působení hyperinzulinémie a hyperglykémie na placentu v časně fázi gravidity vede k přesažení regulační kapacity placenty. To může vést k nadměrnému růstu plodu (Desoye and Hauguel-de Mouzon, 2007). Diabetogenní prostředí vzniklé v pozdější fázi gestace má spíše krátkodobý vliv především na genovou expresi a sekreci látek (Radaelli et al., 2003). V placentě se nachází velké množství inzulínových receptorů. Při výskytu hyperinzulinémie strmě narůstá glukózový transplacentární gradient. Maternální inzulín stimuluje syntézu a sekreci hormonů a cytokinů v placentě, které zpětně podporují zánětlivé prostředí a rozvoj IR v těle matky. Placenta tedy produkuje obdobné látky jako adipocyty, přičemž přítomnost diabetu, případně obezity, jejich sekreci stupňuje (Hauguel-de Mouzon and Guerre-Millo, 2006). Mohamed-Ali (Mohamed-Ali et al., 1997) zjistil až o 50 % vyšší hladiny IL-6 u obézních těhotných žen v porovnání s těhotnými, které jsou štíhlé. Nadměrná sekrece TNF α popsaná u GDM vede k aktivaci lipolytických enzymů. Výzkumy prokázaly

zvýšenou koncentrací omega-3 MK v placentě gestačních diabetiček spojenou se zvýšeným množstvím tuku v těle potomka (Varastehpour et al., 2006). TNF α indukuje fosorylaci IRS-1 (insuline receptor substrate), což vede k down-regulaci účinku inzulínu na placentární inzulínové receptory (Barbour et al., 2007). Placenta je jak zdrojem, tak cílem působení cytokinů. Při obezitě či GDM, kdy jsou hladiny cytokinů potencovány, dochází k deregulaci placentární funkce (Wolf et al., 2003).

Steroidní hormony

Hladina progesteronu i estrogenů, zejména estradiolu, v těhotenství stoupá. Korelace hyperinzulinémie je pozitivní spíše s progesteronem (Spellacy, 1982). Progesteron významně snižuje vazbu inzulínu na receptory a transport glukózy (Ryan and Enns, 1988). Estradiol naopak maximalizuje afinitu inzulínu a jeho receptorů. Tím může být vysvětlena zvýšená inzulínová senzitivita v prvním trimestru (Tyson and Felig, 1971). Vzhledem k tomu, že koncentrace hCG je významná v prvním trimestru, ale od druhého trimestru ubývá, je jeho vliv na rozvoj IR málo pravděpodobný (Ryan and Enns, 1988). Zvýšená sekrece hPL a PRL pozitivně koreluje s hyperglykemií. Oba hormony v malé míře aktivují lipolýzu.

1.2.3 Rizikové faktory pro rozvoj GDM

Výskyt GDM kopíruje křivku narůstající prevalence populačních onemocnění, jako jsou nadváha a obezita, metabolický syndrom a diabetes mellitus 2. Typu (Barbour et al., 2007). Ženy v reprodukčním věku v současné době velmi často trpí nadváhou či obezitou a v různé míře rozvinutým metabolickým syndromem, či jeho jednotlivými složkami. Především rizikový je abdominální (androidní, viscerální) typ ukládání tuku. V oblasti pasu obklopuje orgány, na které působí parakrinně. Viscerální tuková tkáň je metabolicky aktivnější, některé působky secernuje ve vyšší míře, především pak významně uvolňuje mastné kyseliny přímo do portálního oběhu (Mohamed-Ali et al., 1998).

Trend zvyšujícího se výskytu GDM může být tímto částečně vysvětlen, ale nikoliv podmíněn a to proto, že se GDM projevuje i u žen s hodnotami BMI v normě (Krejčí, 2016). V takovém případě mohou být spouštěčem vrozené dispozice na genetické úrovni, ale také epigenetický přenos nezachyceného či nesprávně léčeného GDM, jež negativně transgeneračně ovlivňuje metabolismus potomků. Na zvířecích modelech GDM byly

prokázány dlouhodobé změny v potomstvu – zvýšená adipozita, inzulinová rezistence, dysfunkce β buněk pankreatu, hypertenze a další. Epigenetický přenos zasahuje do regulace genové exprese především během raného vývoje (Lehnen et al., 2013).

Predispozicí je také pozitivní rodinná anamnéza diabetu (výskyt GDM i DM2T). K rizikovým faktorům dále řadíme posouvání věkové hranice gravidity. Největší zastoupení rodiček s diagnózou GDM spadá do věkové kategorie nad 30 let (Krejčí, 2016). Podle Americké diabetologické asociace se riziko vzniku GDM signifikantně zvyšuje již od 25 roku (Wolf et al., 2003), což bylo potvrzeno i dalšími studiemi (Lao et al., 2006).

Roli hraje životní styl ženy, nedostatek pohybové aktivity jak v pregestačním, tak v gestačním období a způsob stravování. Colberg (2013) doporučuje alespoň 30 minut dlouhý pohyb mírné intenzity po většinu dní v týdnu, pokud možno i denně, jako prevenci rozvoje GDM (Colberg et al., 2013). V roce 2006 byla vyhodnocena osmiletá studie zahrnující více než 13 tisíc probandek, v níž byl potvrzen negativní vliv nevhodného složení stravy s vysokým glykemickým indexem a nedostatečným přísunem vlákniny na rozvoj GDM (Zhang et al., 2006).

K rizikovým faktorům výskytu GDM se tedy řadí:

- věk nad 25 let,
- nadváha a obezita,
- pozitivní rodinná anamnéza diabetu,
- porod dítěte s váhou vyšší než 4000 gramů v předchozím těhotenství,
- diabetes, hypertenze či preeklampsie v předchozím těhotenství,
- opakované aborty nebo porod mrtvého plodu
- další faktory

(Murthy, Pavlić-Renar, 2002; Krejčí, 2016)

1.2.4 Diagnostika GDM

K diagnóze gestačního diabetu, případně porušené glukózové tolerance, slouží **orální glukózový toleranční test (OGTT)**. Ten reflektuje reakci organismu na podání glukózy orální cestou. Pacientce se podá sladký roztok per os a následují pravidelné odběry krve a moči v přesných časových intervalech. Laboratorní testování odhalí, jak tělo po podání

cukerného roztoku reaguje na přijatou glukózu. Přesný postup provedení testu uvádí kapitola 4.1.1.

V šedesátých letech 20. století bylo evidováno, že dostatečná péče věnovaná hyperglykémii při těhotenství pozitivně ovlivňuje průběh gravidity a vývoj dítěte a také dlouhodobý zdravotní stav matky. Byla navržena první kritéria založená na tříhodinovém (podání 100 g glukózy) OGTT (O'Sullivan, 1964). OGTT jak jej známe dnes, tedy dvouhodinový test při podání 75 g glukózy, byl zaveden v letech 1979 –1980. Nejdříve sloužil k diagnostice DM2T, WHO jej posléze schválila jako vhodný i pro GDM (National Diabetes Data Group, 1979; WHO, 1980).

Jak již bylo uvedeno v kapitole 1.2.1, významnou studií ve smyslu úpravy diagnostických kritérií s dopadem v globálním měřítku byla mezinárodní multicentrická observační studie HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) provedená v roce 2008. Cílem studie bylo ověřit, zda i náznak poruch metabolismu glukózy, které nespadají do tehdy platných diagnostických kritérií GDM představuje vyšší riziko těhotenských, perinatálních a dlouhodobých komplikací. U žen byly sledovány vybrané parametry, jako např. indikace císařského řezu, fetální hypoglykémie, hyperinzulinémie, porodní traumata a řada dalších. Na základě pozorování jejich výskytu a závažnosti se zjistila korelace mezi mateřskou glykemií a kontrolovanými kritérii. Výsledky ukázaly, že riziko vzniku komplikací kontinuálně stoupá s vyšší mateřské glykémie nezávisle na ostatních rizikových faktorech rozvoje GDM (BMI, věk, etnikum, a jiné). V důsledku těchto zjištění došlo ke zpřísnění hraničních hodnot pro lačnou glykémii a zavedení povinného měření glykémie v 60. minutě, viz Tabulka 2 (Metzger BE, 2008).

Ve velké míře přispělo k zachycení GDM v ČR zavedení celoplošných screeningů, jelikož v minulosti byl test indikován jen u rizikových těhotenství. V České Republice je celoplošný screening zaveden od roku 2009 (Krejčí, 2016). Screening je dvoufázový, jeho první část zahrnuje odběr krve nalačno již v 1. trimestru, do 14. tt., a slouží k detekci především pregestačního diabetu. Vlastní test OGTT je prováděn mezi 24.–28. tt., v tomto období nejvíce narůstá koncentrace látek přispívajících k rozvoji IR, potažmo GDM. Test podstupují ženy, u nichž v prvních fázích nebyla nalezena vysoká glykémie. Pokud je ženě diagnostikován gestační diabetes, je doporučeno, ke kontrole normalizace glukózové

tolerance, OGTT zopakovat mezi 3.–6. měsícem po porodu, kdy by hladiny glykémie měly být již v normě (Tandon et al., 2015; Krejčí, 2016). Pokud se patologické hodnoty cukru v krvi neupravily, diagnóza je překlasifikována na jiný typ diabetu a následuje žádoucí léčba.

Současný postup diagnostiky GDM

GDM je diagnostikován, pokud jsou naplněna tato kritéria:

- Glykémie na lačno opakovaně $\geq 5,1$ mmol/l
- Glykémie v 60. minutě $\geq 10,0$ mmol/l
- Glykémie ve 120. Minutě $\geq 8,5$ mmol/l

Tab. 2 Diagnostický postup

Glykémie nalačno < 5,1 mmol/l	Žena podstupuje 75g OGTT
Glykémie nalačno $\geq 5,1$ mmol/l	Glukózový test se neprovádí a vyšetření nalačno je zopakováno v jiný den
Opakovaná glykémie nalačno $\geq 5,1$ mmol/l	= diagnóza GDM, žena OGTT nepodstupuje

Tab. 3 Hodnocení výsledků a následující postup

Všechny výsledky glykémie jsou v normě nalačno < 5,1 mmol/l v 60.min < 10,0 mmol/l ve 120. min < 8,5 mol/l	= screening je negativní	Další péče o ženu probíhá standardně.
Splněno alespoň jedno z kritérií Opakovaně nalačno $\geq 5,1$ mmol/l v 60.min $\geq 10,0$ mmol/l ve 120. min $\geq 8,5$ mol/l	= diagnóza GDM	Žena je odeslána na diabetologii.

Pokud byla pacientce naměřena v 0. minutě, tedy bazálním odběru, hraniční či vyšší koncentrace glukózy v krvi, tj. 5,1 mmol/l a více, glukózový test se neprovádí a vyšetření na lačno je zopakováno v jiný den. Jestliže zvýšená hodnota nalačno přetrvává, podstupování glukózového testu je nadbytečné a pacientka je již na základě lačných hodnot glykémie vyhodnocena jako gestační diabetička. V případě, že je lačná hodnota glykémie nižší než 5,1 mmol/l podá se ženě glukózový roztok a hodnotí se hladina glykémie v 60. a 120. minutě testu. Pokud je splněno jakékoliv z kritérií, je žena označena za gestační diabetičku a přiřazena do péče diabetologa.

Stanovený postup je určen a schválen Českou gynekologickou a porodnickou společností a Českou lékařskou společností J. E. Purkyně (Andělová et al, 2017).

Možná pochybení:

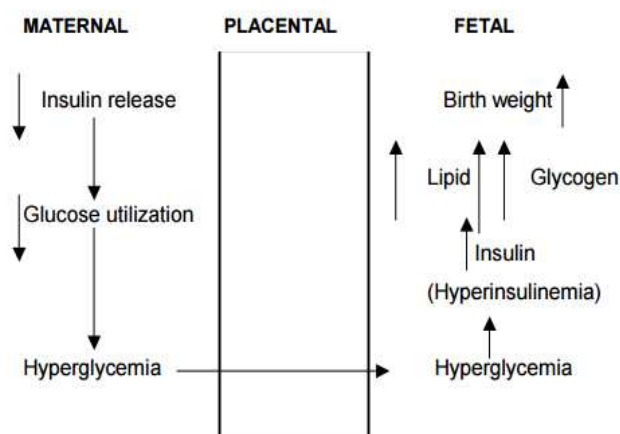
V praxi často dochází k nedodržení doporučených postupů. Odběr krve v 1. trimestru bývá proveden výjimečně a ani opakovaně naměřená zvýšená glykémie často nezaručí, že je žena odeslána na příslušná diabetologická pracoviště. Chybné je také ke stanovení glykémie užití kapky kapilární krve z prstu, jelikož koncentrace glukózy ve venózní krvi se může lišit o 25% i více. Časové rozpětí odběrů krve při OGTT nebývá dodrženo. Stanovení glykémie musí být provedeno v přesně daných časových intervalech, jinak dochází ke značnému zkreslení výsledků a tedy mylné konečné diagnóze. Díky přijetí mezinárodních diagnostických kritérií (IADPSG), kterými by se od roku 2015 měli řídit odborníci nejen z řad biochemiků a diabetologů, ale již také gynekologů, by mělo dojít ke zvýšení spolehlivosti výpovědní hodnoty testů (Krejčí, 2016).

1.2.5 Komplikace pro matku a dítě

GDM zvyšuje riziko vzniku prenatalních, perinatálních i postnatálních komplikací. Jejich výskyt je značně variabilní v závislosti na období rozvoje GDM, na době jeho působení, úspěšnosti kompenzačních opatření a řadě dalších vnitřních i vnějších faktorů.

Ve chvíli, kdy se v těle ženy rozvine glukózová intolerance, nedochází k dostatečnému snižování hladiny glukózy v krevním oběhu a to i přesto, že slinivka produkuje inzulínu zvýšené množství (Krejčí, 2014). Inzulín přes placentu neprochází, glukóza ovšem ano, jako základní energetický substrát pro plod. Tímto mechanismem dochází ke zvyšování krevního cukru v krevním oběhu plodu, což vede k fetální hyperinzulinémii, která může

vyústit v tzv. diabetickou fetopatii. Proces působení mateřské hyperglykémie znázorňuje Obrázek 1. Zvýšený přísun energie pro růst dítěte je nadměrný a vede k jejímu ukládání ve formě tuků. Výsledkem je makrosomie plodu a novorozence (hmotnost nad 4000 g) (Perkins et al., 2007; Krejčí, 2016).



Obrázek 1 Schéma vlivu mateřské hyperinzulinémie na plod
(Macfarlane and Tsakalakos, 1988; Murthy, Pavlić-Renar, 2002)

Nadměrný růst těla znamená i umocnění růstu jednotlivých orgánů. Tkáň rychle rostoucích orgánů se nestačí dostatečně diferencovat, orgány jsou nezralé a může dojít k jejich nedostatečné funkci (Metzger, 2008). Týká se to především cévního systému, srdce (patologie aorty), dýchacího a nervového systému (Palinski et al., 2009; Leiva et al., 2011). Hyperglykémie přítomná v 1. trimestru se může pojit s kongenitálními malformacemi, které mohou být letální, jelikož v tomto období probíhá organogeneze. Riziko jejich vzniku je zvýšené 2 až 3 krát vzhledem ke všeobecné populaci (Baker, 1993). Vznik vrozených malformací je podmíněn multifaktoriálně a pravděpodobnější je jejich projev u jedinců s vrozenými genetickými dispozicemi (Sadler, 1989). Hyperinzulinémie nese úskalí pro plod mimo jiné proto, že stimuluje aerobní glukózový metabolismus. K tomu plod potřebuje vyšší přísun kyslíku (Doshani and Konje, 2009). Inzulín ve zdravém organizmu má schopnost působit vasodilatačně. Za podmínek IR a hyperinzulinémie působí inzulín paradoxně vasokonstrikčně (Steinberg and Baron, 2002). Snížený průsvit cév a průtok krve (Fadda et al., 2001) může vést k hypoxii plodu (Saldeen et al., 2002).

GDM je asociován s rozvojem psychomotorických poruch dítěte. Může se jednat o specifické poruchy učení, psychomotorické a řečové poruchy, syndrom ADHD, ale také

poruchy autistického spektra (Schwartz and Porte, 2005). Obrázek 1 shrnuje rozvoj odlišných komplikací pro plod v jednotlivých trimestrech.

Table 2. Fetal problems associated with maternal hyperglycemia according to trimesters of gestation

First trimester	Second trimester	Third trimester
Malformations	Hypertrophic cardiomyopathy	Hypoglycemia
Growth retardation	Polyhydramnios	Hypocalcemia
Fetal wastage	Erythremia	Hyperbilirubinemia
	Placental insufficiency	Respiratory distress syndrome
	Preeclampsia	Macrosomia
	Fetal loss	Hypomagnesemia
	Low IQ	Intrauterine death

Obrázek 2 Shrnutí rozvoje možných komplikací pro plod během jednotlivých trimestrů (Murthy; Pavlić-Renar, 2002)

Komplikace se mohou vyskytnout i během porodu a vést k poraněním jak matky, tak plodu. Proto bývá při GDM častěji indikován císařský řez. Fetální nadprodukce inzulínu může po porodu vyvolat neonatální hypoglykémii, což vede ke zhoršené poporodní adaptaci, respiračním problémům novorozence, těžší formě žloutenky, aj. Především na úrovni epigenetických změn se zvyšuje riziko budoucích zdravotních problémů, jako je náchylnost k obezitě, metabolickému syndromu či výskytu DM2T v dospělosti (Saldeen et al., 2002; Krejčí, 2014). Epigenetické programování metabolismu se přenáší transgeneračně i dále než na přímé potomky (Krejčí, 2016). Tento aspekt je velmi významný z hlediska jedince i socioekonomické zátěže.

1.3 Lipidy a jejich význam při GDM

Tuková tkáň je největší energetickou zásobárnou. Shen a kolektiv (2003) kvantifikovali složení tukové tkáně. Z 80% je tvořena lipidy (Shen et al., 2003) a tyto lipidy jsou z 90% uloženy ve formě triacylglycerolů (Wood, 2006).

1.3.1 Mastné kyseliny

Triacylglyceroly (TG) jsou molekuly tvořené trojsytným alkoholem glycerolem esterifikovaným třemi mastnými kyselinami (MK). TG jsou majoritní složkou

lipoproteinových nosičů chylomikronů a VLDL částic (společně s cholesterolem, fosfolipidy a apolipoproteiny), které jsou cirkulací transportovány k periferním tkáním. Zde mohou sloužit k strukturálním účelům, např. stavbě buněčných membrán nebo jako energetická zásobárna (Christie, 2013).

MK jsou nejvíce secernovaným produktem tukové tkáně. Jsou nezbytným zdrojem energie, důležitým prekurzorem řady látek a jsou esenciální pro správný vývoj a funkci centrálního nervového systému (Grofová, 2010).

Mastné kyseliny mají formu různě dlouhých lineárních uhlíkatých řetězců.

- SCFA – krátké MK o 2-4 uhlících,
- MCFA – středně dlouhé MK s 8-12 uhlíky,
- LCFA – MK s dlouhým řetězcem, mají 14-22 uhlíků. LCFA dále dělíme na nasycené a nenasycené.

Molekuly nasycených (saturovaných) MK obsahují pouze uhlíkaté řetězce s jednoduchými vazbami. Jejich estery s glycerolem jsou základem živočišných tuků, které jsou za obvyklé teploty pevné. Typickým příkladem je sádlo a máslo. Nenasycené (nesaturované) MK obsahují jednu či více vazeb dvojných. Podle toho jsou rozdělovány na mononenasycené či polynenasycené MK (PUFA). U PUFA mastných kyselin rozlišujeme polohu dvojných vazeb. Leží-li dvojná vazba na třetím uhlíku od opačného konce než kde je skupina $-\text{COOH}$, jedná se o omega-3 PUFA. Dále rozlišujeme omega-6 a omega-9. Zdrojem omega-3 PUFA jsou mořské ryby, lněné či řepkové semínko. Omega-6 PUFA jsou rostlinného původu, udržují si tekuté skupenství a jedná se tedy o oleje. Velmi významnou vlastností omega-3 a 6 PUFA je schopnost snížení zánětlivého stavu v organismu, který se rozvíjí při obezitě a inzulínové rezistenci (Grofová, 2010)

Pozornost si zaslouží nejen množství a poměry konzumace tuků, ale také jejich způsob zpracování. Z tohoto hlediska hraje roli molekulární konfigurace MK. Nenasycené MK se v přírodě běžně vyskytují v *cis* izomerii (prostorové orientaci). Druhou formou jsou *trans*izomery. Významným zdrojem *trans* mastných kyselin jsou rostlinné oleje hydrogenované do pevného skupenství, známé jako margaríny. Nutno podotknout, že ze zdravotního hlediska nežádoucí proces je posledních pár let nahrazován interesterifikací,

kteřá mění poměr *trans* MK ve ztužených tucích a výrazně je eliminuje (Asif, 2011). Hlavní zdroj *trans* MK ve stravě jsou tuky vystavované vysokým teplotám, tedy vznikající při smažení. Za vysokých teplot dochází k chemické reakci a molekuly nenasycených MK mění svou konfiguraci na *trans*. O vhodnosti jednotlivých tuků (z nejpoužívanějších slunečnicový, řepkový, olivový, kokosový, aj.) pro tepelnou úpravu se vedou polemiky. Doporučení ke spotřebě jednotlivých druhů olejů v rámci pozitivního vlivu na zdraví se stále vyvíjejí v závislosti na stupni poznání jejich vlivu na metabolismus.

Již od roku 1975 je prokázán negativní dopad konzumace *trans* MK na lidský organizmus ve smyslu zvyšování cirkulujícího cholesterolu v krvi (Vergroesen, 1975). V roce 1984 NIH (National Institute of Health) potvrdil, že snížením hladin LDL cholesterolu v krvi dojde ke snížení rizika kardiovaskulárního onemocnění (NIH, 1984). Micha a Mozaffarian provedli v roce 2009 citovat studii, v níž účastníci konzumovali procentuálně stejné množství jak nasycených, tak nenasycených MK v porovnání s příjmem sacharidů. (Běžně se uvádí poměr příjmu základních energetických makronutrientů následovně: 60% sacharidy, 25-30% lipidy, 10-15% bílkoviny) (Micha and Mozaffarian, 2009). Rozložení poměrů je ovšem značně individuální vzhledem k pohlaví, tělesnému složení, zdravotnímu stavu a fyzické zátěži. Obě skupiny tuků v takto zvýšené konzumaci představovaly riziko pro rozvoj kardiovaskulárních onemocnění, ovšem *trans* MK 7 až 8krát vyšší.

Mastné kyseliny se do oběhu dostávají postprandiálně a v rámci lipolýzy jako energetický substrát. Fyziologicky cirkulující (volné) mastné kyseliny (VMK) stimulují produkci inzulínu podobně jako hyperglykémie (Boden et al., 1998). Inzulinotropní efekt VMK pozitivně koreluje se stoupající délkou řetězce a také se stupněm nasycení (Stein et al., 1997). Vliv má také doba vystavení organismu vyšším hladinám VMK. Při jejich chronicky zvýšené koncentraci v krvi způsobí hyperinzulinémii ještě výraznější, než by ji způsobila samotná glukóza (Pitřhová, 2008). Následkem je negativní dopad na sekreci inzulínu.

Mastné kyseliny a GDM

U gestačních diabetiček dochází k hyperglykémii doprovázené zvýšenou hladinou volných mastných kyselin v krvi. VMK jsou vychytávány játry, svalovou tkání a β buňkami pankreatu. Mohou být využity jako energetický základ chemických procesů, ke stavbě

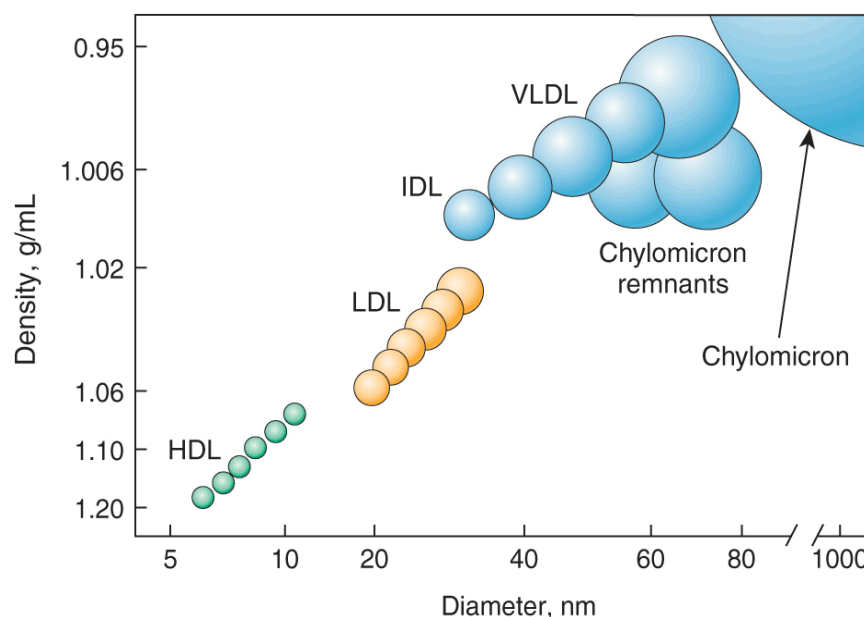
buněčných membrán nebo jsou při nadbytku zpětně ukládány ve formě TG. Ke skladování TG nejsou zmíněné orgány primárně určeny a uložené lipidy zde působí lipotoxicky (McGarry and Dobbins, 1999). Takto infiltrované tkáně vykazují sníženou senzitivitu na inzulín přibližně až o 65% v průběhu pokročilejší gestace (Kirwan et al., 2002). β buňky jsou počátečním inzulinotropním působením VMK stimulovány k produkci inzulínu. Ovšem dlouhodobé vystavení vyšším koncentracím VMK vede k ukládání triacylglyceridů do β buněk a tím k jejich selhávání ve schopnosti syntézy a sekrece inzulínu. Může dojít až ke zvýšené apoptóze β buněk (Lupi et al., 2002). Stav je závažnější, trpí-li žena nadváhou či obezitou, kde jsou adipocyty hypertrofovány a již nedokáží jako primární energeticky zásobní tkáň další MK ukládat. Krátkodobé a dlouhodobé působení VMK má tedy na slinivku zcela opačný efekt.

Studie také prokázaly spojitost mezi hypertriacylglycerolemií matky a makrosomií plodu. Porodní váha novorozence pozitivně koreluje se zvýšenou hladinou TG matky (Herrera, 2010; Son, 2010).

1.3.2 Cholesterol

Významnou součástí lipidového spektra je cholesterol. Jedná se o nerozpustnou steroidní látku bez hormonální aktivity, která je však prekurzorem pro biosyntézu steroidních hormonů, ke kterým patří i hormony pohlavní. Nejzákladnější funkce cholesterolu je tvorba dvouvrstvé buněčné membrány. Dodává buňce tvar a pevnost (pubchem.gov, 2017). Ohrožující se pro buňku stává při jeho přebytku (Cohen, 2008). Toxicita nadbytku cholesterolu hraje klíčovou roli v rozvoji aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění (Tabas, 2002). Pro svou existenci pokryjí některé buňky potřebu cholesterolu endogenní syntézou (Dietschy, 1993). Hepatocyty, makrofágy, a hormon-syntetizující buňky vyžadují exogenní příjem cholesterolu (Lin, 1995; Tabas, 1999).

Cholesterol koluje v plazmě ve formě lipoproteinových částic s různou úrovní denzity. Z gastrointestinálního traktu se do oběhu dostává ve formě chylomikronu, řídké částice složené z cholesterolu, mastných kyselin, fosfolipidů a apoproteinů. Postupným kolováním v řečišti dochází k zhušťování částice (Jairam, 2012).



Obrázek 3 Srovnání velikosti lipoproteinových částic o různé denzitě

V největší míře jsou schopny cholesterol zpracovávat hepatocyty. K nejvyšší eliminaci cholesterolu dochází při jeho zpracování játry v žluč (Cohen, 2008). Nezpracovaný cholesterol játra uvolňují zpět do oběhu ve formě VLDL částic, které nesou velký podíl TG. Postupným štěpením TG se utvoří nízkodenzitní lipoprotein LDL. Ten má vysokou afinitu k membránovým receptorům a je také hojně vychytáván například makrofágy osidlujícími poraněné cévy, kde se LDL ukládá a snižuje jejich průsvit. To přispívá ke zvýšenému riziku vzniku aterosklerózy a kardiovaskulárních onemocnění (Glass and Witztum, 2001). HDL, jako vysokodenzitní částice, přejímají cholesterol z periferních tkání, které tak zbavují jeho nadbytku a transportují jej do jater. V případě potřeby jsou játra a střeva HDL částice schopny také syntetizovat (Tall et al., 2001).

Cholesterol a GDM

Společně s IR je v těle gestační diabetičky navozen stav dyslipidémie (Butte, 2000). Řada studií prokázala nárůst cirkulujícího cholesterolu dosahujícího až o 40–50 % oproti všeobecné populaci (Brizzi et al., 1999; Avis et al., 2009). Tato adaptace je považována za kompenzaci potřeb rostoucího plodu (Basaran, 2009). Potomci žen se suprafyziologickými hodnotami cholesterolu se obecně rodí s normální hladinou cholesterolu (Woollett, 2011). Placenta vytváří klíčovou ochranu proti zvýšenému přenosu LDL cholesterolu k plodu. Přesto, že hypercholesterolémie matky (MSPH) není spojována s makrosomií plodu, může souviset s rizikem vzniku cévních anomálií dítěte, patologií

aorty (Palinski et al., 2009) a kardiovaskulárních onemocnění v dospělosti (Leiva et al., 2011).

Vysoké hladiny cholesterolu vykazují pozitivní korelaci s placentární expresí proteinů zapojených do metabolismu lipidů. MSPH indukuje zvýšenou syntézu mastných kyselin a expresi proteinu SREBP-2 v placentě a stupňuje koncentraci prozánětlivých cytokinů (Marseille-Tremblay et al., 2008).

MSPH a GDM prokazatelně zvyšují riziko kardiovaskulárních chorob žen a to o 66–85 % oproti všeobecné populaci (Carpenter, 2007). Ateroskleróza u žen s diagnózou GDM se s vysokou pravděpodobností může objevit i před rozvojem metabolického syndromu či DM2T a také v mnohem dřívějším věku v porovnání s ženami bez pozitivní anamnézy GDM (Gunderson et al., 2014)

1.4 Vlivy životního stylu

1.4.1 Nutriční příjem

Bilance mezi nutričním příjmem a energetickým výdejem je základním předpokladem k udržování normální hmotnosti, resp. předcházení zdravotních komplikací. Každý jedinec má jedinečný metabolismus se specifickými potřebami. Bazální metabolismus a doporučený denní energetický příjem se odvíjí od pohlaví, věku, tělesného složení a fyzické aktivity. Špatné stravovací návyky jsou nejvýznamnějším faktorem v rozvoji nadváhy a obezity (vliv má celkový životní styl, úroveň fyzické aktivity, ale také genetické dispozice). V dnešní době ve velké části světa konzumujeme nadbytečné množství potravy, velmi často nevhodného složení. Celosvětová prevalence obezity se mezi roky 1980–2014 více než zdvojnásobila. Podle údajů WHO z roku 2014 trpělo celosvětově nadváhou 39 % dospělé populace, 13 % bylo obézních (WHO, 2016b) . Konkrétně v České republice (v roce 2013) se s nadváhou potýká 34 % a s obezitou až 21 % dospělé populace (Kollerová, 2016),

Kontrola a úprava stravovacích návyků těhotných žen je prvním krokem k omezení rozvoje, případně zmírnění průběhu GDM. Výživová doporučení se v souvislosti s dlouhodobými studiemi stále vyvíjejí. Obecně se s rizikem rozvoje GDM nejvíce pojí

strava bohatá na sacharidy, především přidané cukry a nízký příjem zeleniny, resp. vlákniny (Shin et al., 2015). Metabolický vztah dostatečného příjmu ovoce a zeleniny na snížení rizika GDM není zcela jasný (Bazzano et al., 2002). Především se může jednat o nedostatek fytonutrientů a vitamínu C, které mají protektivní vliv (Zhang et al., 2004).

1.4.2 Fyzická aktivita

Je obecně známo, že dostatečná pohybová aktivita má blahodárný vliv na zdraví jedince. Napomáhá úpravě hmotnosti, snižuje riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, diabetu, ale také deprese či některých druhů rakoviny. V globálním měřítku zhruba 23 % dospělých a až 81 % dětí školního věku nejsou dostatečně aktivní (WHO, 2017). Pohybovou aktivitou je míněn jakýkoliv pohyb, při kterém svaly spotřebovávají energii. Jakákoliv pohybová aktivita je přínosnější, než žádná. Kromě sportovní aktivity má svůj význam i ta volnočasová, do které zahrnujeme každodenní aktivity (chůze, péče o domácnost, dítě, a další).

Manifestace GDM je asociována s nadměrnou hmotností, případně obezitou. Indikace pohybu před početím i během gestace významně snižuje riziko rozvoje GDM, případně jej pomáhá regulovat. Ženy mohou být ke správnému a dostatečnému pohybu podpořeny předpisem a cvičebním plánem od lékaře (Colberg et al., 2013). Studie provedená v roce 2006 na 21 765 těhotných ženách prokázala pozitivní vliv jak intenzivního, tak mírného cvičení před těhotenstvím na předcházení GDM (Zhang et al., 2006). Zvýšit inzulinovou senzitivitu a normalizovat glykémii u žen s GDM je v některých případech možné již cvičením třikrát týdně, a to i bez výrazné změny jídelníčku a bez nutnosti dodání inzulínu (Bung et al., 1991). Pravidelná pohybová aktivita může snížit riziko makrosomie novorozence o 58 % a indikaci císařského řezu o 34 % (Barakat et al., 2013).

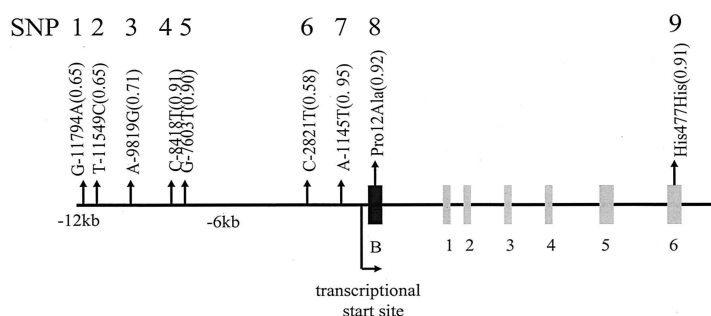
1.5 Gen *PPAR γ* a jeho role v metabolismu

Diabetes je výsledkem společného působení řady činitelů. Zapříčiněn je nejen abnormálním metabolismem glukózy, ale s ním spojenými změnami v koncentraci VMK v krvi a produkcí dalších látek syntetizovaných tukovou tkání a fetoplacentární jednotkou, k nimž řadíme hormony, cytokiny a proteiny (Gesta et al., 2007). Funkce tukové tkáně jako endokrinně aktivní složky je regulována geneticky.

Tuková tkáň je heterogenní, tvořena kombinací preadipocytů, adipocytů, imunitními buňkami jako např. makrofágy, endoteliemi a dalšími buňkami (Ahima and Flier, 2000). Adipogenezi řídí celá transkripční kaskáda. Nejvýznamnější je jaderný receptor $PPAR\gamma$, který je zapojený do regulace exprese řady genů souvisejících s lipidovým metabolismem a glukózovou rovnováhou. Je exprimovaný v adipocytech, kde iniciuje jejich dozrávání a konečnou transformaci (Hausman et al., 2001). Společně s $PPAR\gamma$ se na regulaci adipogeneze podílí vazebné proteiny C/EBP- α a SREBP-1. Všechny transkripční faktory navzájem ovlivňují své funkce a regulují své i další genové exprese. Markerem zralého adipocytu je schopnost syntézy MK, glukózového transportéru GLUT4 a leptinu (Rosen and MacDougald, 2006).

Gen $PPAR\gamma$ patří do rodiny jaderných receptorů pojmenovaných jako PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) (Šrámková et al., 2001). Produkty $PPARs$ genů se elementárně podílejí na regulaci různých mechanismů buněčného cyklu – kromě adipogeneze například při zánětlivých reakcích, kontrole imunitní odpovědi (He et al., 1999), aterogenezi (Nagy et al., 1998) či karcinogenezi (Sarraf et al., 1999).

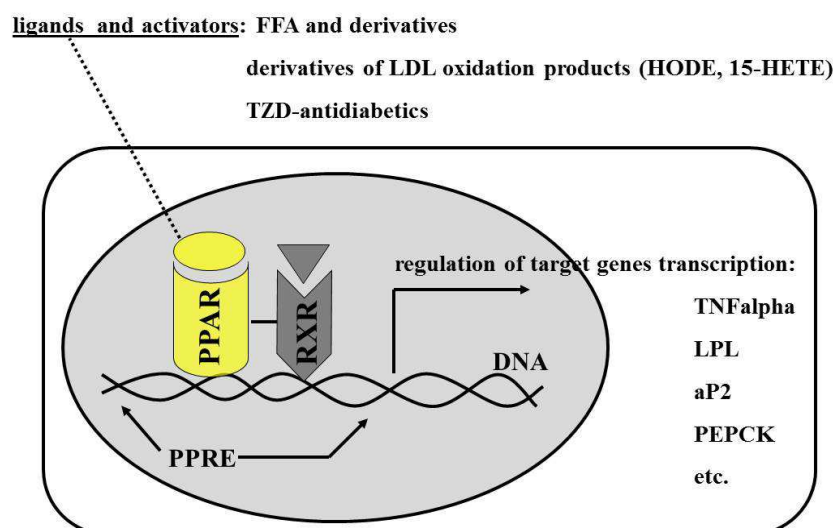
Ze skupiny genů PPARs se $PPAR\gamma$ v adipocytech exprimuje nejvíce, částečně jej produkují i další tkáně jako tlusté a tenké střevo, játra, makrofágy pěnových buněk aterosklerózou poškozených tepen, retina a jiné (Fajas et al., 1997). Jeho účinek je zprostředkován dalšími geny aktivními v tukové tkáni, které participují na regulaci úrovně inzulinové senzitivity (TNF α) a množství zásobního tuku (LPL, FATP). Gen je lokalizován na 3. chromozomu v oblasti 3p25. Je složen z 9 exonů, jeho délka čítá více než 180kba, kóduje 505 aminokyselin. Produkty $PPAR\gamma$ genu existují ve třech izoformách, $PPAR\gamma1$, $PPAR\gamma2$ a $PPAR\gamma3$, a to díky alternativnímu sestřihu (GeneCards, 2017). Nejefektivněji je transkribována izoforma $PPAR\gamma2$ zastoupena nejhojněji v tukové tkáni (Werman et al., 1997).



Obrázek 4 Struktura genu $PPAR\gamma2$

Polymorfismus Pro12Ala je jednonukleotidová záměna v exonu B (Yen et al., 1997), která je spojována se snížením transkripční kapacity genu (Deeb et al., 1998). Vliv polymorfismu, resp. alely alaninu na adipogenezi nejsou jednoznačné. Zaznamenán byl vliv pozitivní, negativní i neutrální (Stumvoll and Haring, 2002).

Geny PPARs jsou aktivovány některým z ligandů, které zajišťují rozdílnou reaktivitu a tím i komplexitu interakcí při genové expresi. Přírodním ligandem aktivující gen jsou mimo jiné VMK, jejichž koncentrace vlivem IR narůstá (Forman et al., 1995; Kliewer et al., 1995). Tím se zvyšuje exprese produktu *PPAR* γ a jeho transkripční funkce pro další geny zapojené v lipidovém metabolismu. Aktivuje například LPL, která konvertuje VLDL na LDL cholesterol a zvyšuje tak jeho koncentrace, dále hydrolyzuje TG, čímž se zvyšuje koncentrace VMK. Ty pak opět stimulují *PPAR* γ k transkripci. I inzulín patří mezi látky potencující expresi a adipogenní aktivitu *PPAR* γ (Rieusset et al., 1999).



Obrázek 5 Aktivátory genu *PPAR* γ a cíle jeho transkripčních funkcí

2 Cíle a hypotézy

K poruše inzulínové senzitivity může vést narušení celé řady regulačních mechanismů. Některé glykoregulační dráhy jsou úzce propojené s metabolismem tuků, dokladem je zvýšené riziko rozvoje GDM u obézních žen, především jedná-li se o abdominální typ obezity. K rizikovým faktorům patří kromě obezity i další složky metabolického syndromu, jimiž jsou dyslipidémie a hypertenze (Krejčí, 2016). Dále riziko poruch metabolismu glukózy zvyšuje nedostatek fyzické aktivity a nevhodné složení stravy. Na dispozici k rozvoji diabetu má navíc prokazatelný vliv genetické pozadí (Huopio et al., 2013).

Diplomová práce testovala následující **hypotézu**:

U žen, které prodělaly během těhotenství GDM, je možné již v prvních letech po porodu nalézt v metabolických dějích určitá specifika, jimž by měla být stran lékařů věnována pozornost v následné dispenzarizační péči.

Ke konkretizaci předpokládaných metabolických specifik byly vytyčeny následující **cíle**:

- Porovnat **základní parametry glukózového metabolismu** včetně indexů IS mezi ženami s pozitivní anamnézou GDM a kontrolami bez této anamnézy a ověřit, že vyšší riziko rozvoje DM2T u žen s anamnézou GDM se do těchto parametrů promítá již v prvních letech po porodu. Zohlednit možný vliv kojení.
- Porovnat **lipidové spektrum** včetně hladin volných mastných kyselin mezi oběma skupinami a ověřit, že vyšší riziko rozvoje diabetu plyne částečně i z nepříznivého lipidového spektra. Zohlednit možný vliv kojení.
- Zhodnotit, jak souvisí **anamnéza GDM s tělesným složením, krevním tlakem, pohybovým režimem a jídelníčkem**. Zohlednit možný vliv kojení.
- Zhodnotit, zda je **polymorfismus genu PPAR γ** u vzorku české populace asociován s GDM, s parametry glukózového metabolismu, s lipidovým spektrem a plazmatickými hladinami volných mastných kyselin či s tělesným složením.

Předpokladem k objasnění souvislostí jmenovaných faktorů s etiopatogenezí GDM byla podrobná biochemická, antropometrická, anamnestická i genetická charakterizace souborů

žen s anamnézou GDM a kontrolních žen bez anamnézy GDM s normální glukózovou tolerancí a následné statistické zhodnocení asociačních vazeb mezi anamnestickou zátěží GDM a biochemickými markery glukózového a lipidového metabolismu, antropometrickými, pohybovými a nutričními faktory. V úvahu bylo třeba vzít předpokládaný vliv kojení. Fenotypické znaky byly dále hodnoceny ve vztahu k polymorfismu v genu *PPAR γ* , který přímo souvisí s metabolismem mastných kyselin a zároveň patří mezi tzv. kandidátní geny gestačního diabetu.

Výsledků studie by mělo být využito ke zlepšení predikce rizik plynoucích z pozitivní anamnézy gestačního diabetu. V informovanosti těchto žen o konkrétních vhodných režimových opatřeních v závislosti na individuálních rizikových faktorech totiž spočívá možnost včasné preventivní intervence a maximální možné oddálení případného rozvoje metabolických komplikací.

3 Materiál

Pro objasnění vlivu GDM na zdravotní stav žen bylo provedeno podrobné testování žen s anamnézou GDM a kontrolního souboru žen bez této anamnézy s normální glukózovou tolerancí. Přehled sledovaných souborů uvádí Tabulka 4.

3.1 Charakterizace základního souboru

Vyšetřovaný soubor tvořily pacientky s pozitivní anamnézou GDM a zdravé kontroly s negativní anamnézou gestačního diabetu a s neporušenou glukózovou tolerancí (charakteristiku souboru shrnuje Tabulka 4). Pacientky byly sledované v Endokrinologickém ústavu ve spolupráci s Gynekologicko-porodnickou klinikou VFN a Ústavem pro péči o matku a dítě. Pacientky byly diagnostikovány jako gestační diabetičky na základě diagnostických kritérií podle WHO (1999–2013). Kontrolovány byly v rozmezí 0,5 až 2 let od porodu. Kontrolní skupina žen byla vyšetřena v rámci řešení grantových projektů zaměřených na výzkum diabetu. Pro biochemická vyšetření byla stanovena horní věková hranice souboru na 50 let včetně. Ženy byly sledovány a vyšetřovány v letech 2000–2016.

Všechny účastnice byly před zařazením do studie obeznámeny s jejím průběhem a záměrem. Na základě toho posléze podepsaly informovaný souhlas schválený Etickou komisí Endokrinologického ústavu v Praze.

Z biochemických parametrů byly stanovovány charakteristiky glukózového a lipidového metabolismu uvedeny v Tabulce 5. Sledováno bylo tělesné složení na základě antropometrického měření (přehled sledovaných parametrů je uveden v kapitole 4.2), vyplnění dotazníků o stravovacích návycích a pohybové aktivitě (bližší popis dotazníků nabízí kapitola 4.3). Ženy byly charakterizovány také geneticky, proto mezi nimi byly vyloučeny jakékoliv rodinné vazby.

3.2 Charakterizace rozšířeného souboru

K vyhodnocení vlivu genetické predispozice ke GDM bylo rozhodnuto zhodnotit rozsáhlejší soubor žen s pozitivní anamnézou GDM a zdravých kontrol bez poruchy glukózové tolerance. Ze sledovaného souboru byly vyloučeny pacientky i kontroly

s možnými rodinnými vazbami. Tento rozsáhlý soubor bylo možné využít pouze ke genetické analýze, jelikož část pacientek neměla zhotovena kompletní vyšetření sledovaných biochemických markerů, či neměla vyplněné dotazníky sledující stravovací chování a pohybový režim.

Všechny účastnice byly před zařazením do studie obeznámeny s jejím průběhem a záměrem. Na základě toho posléze podepsaly informovaný souhlas schválený Etickou komisí Endokrinologického ústavu v Praze.

Tab. 4 Sledované soubory

Základní soubor*			Rozšířený soubor**
	počet	věk	počet
Gestační diabetičky	233	36,5 (±5)	458
GDM nekojící/kojící	144/89		
Kontroly	61	33,6 (±8)	733
celkový počet	294		1191

* = charakteristika biochemická, antropometrická, genetická, dotazníková šetření,

** = pouze genetická charakteristika

4 Metody

4.1 Biochemická vyšetření

Klinicko-biochemické parametry byly stanoveny na základě krevního séra a plazmy. Vzorky periferní žilní krve byly účastnicím studie odebrány po nejméně 10 hodinovém lačnění. Tabulka 5 uvádí jejich přehled.

Tab. 5 Přehled sledovaných biochemických parametrů

Parametr	Jednotky	Metoda stanovení
Celkový cholesterol	mmol/l	Absorpční spektrofotometrie CHOD – PAP, CobasIntegra, RocheDiagnostics
Glykémie	mmol/l	Absorpční spektrofotometrie - UV – hexokinazová metoda, CobasIntegra, RocheDiagnostics
HDL-cholesterol	mmol/l	Homogenní enzymatická kolorimetrická metoda, CobasIntegra, RocheDiagnostics
Inzulín	mIU/l	ECLIA, CobasIntegra, RocheDiagnostics
LDL-cholesterol	mmol/l	celkový cholesterol-(triacylglyceroly/2,2)-HDL-cholesterol
Triacylglyceroly	mmol/l	Enzymatický kolorimetrický test s LPL, CobasIntegra, RocheDiagnostics
Celkové volné mastné kyseliny (VMK)	μmol/l	fotometricky, Randox NEFA, CobasIntegra, RocheDiagnostics

4. 1. 1 Orální glukózový toleranční test OGTT

Jedná se o pomocnou vyšetřovací metodu, která běžně slouží k diagnostice porušené glukózové tolerance.

Testování se provádí nalačno a to s nejméně 10 hodinovou pauzou od posledního jídla. Žena by měla zachovat své stravovací návyky během posledních tří dnů před testem a zároveň se fyzicky nepřetěžovat. Před samotným začátkem je odebrán pacientce vzorek

krve pro vyšetření bazálních hodnot. Poté pacientka dostane k vypití slabý čaj s rozpuštěnými 75 gramy glukózy. Nadále jsou odebírány vzorky krve v 60., 120. a 180. minutě z kanyly umístěné v loketní jamce do speciální zkumavky. (Test je standardně dvouhodinový, na pracovišti EÚ je prováděn tříhodinový). Odběr musí být vždy proveden ze žíly, nikoliv z kapilární cévy z prstu. Po celou dobu testu je pacientka fyzicky přítomna v laboratoři, v klidovém režimu a pod dohledem lékaře a zdravotních sester. Jednotlivé glykémie musí být stanoveny stejnou standardní metodou, nejdéle 30 minut od odběru. resp. 24 hodin při odběru do zkumavky s antiglykolytickým činidlem.

Indexy IS/IR

Pro zhodnocení parametrů inzulínové senzitivity a funkce β buněk pankreatu bylo využito hodnot glykémie a inzulinémie získaných po lačnění a následně stimulovaných glukózou (OGTT). Vypočítány byly následující indexy:

Tabulka 6 Použité indexy inzulínové senzitivity, resp. rezistence

HOMA-R, HOMA-F	Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. 1985. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. <i>Diabetologia</i> 28:412–419.
inzulinogenní index	Phillips DI, Clark PM, Hales CN, Osmond C. 1994. Understanding oral glucose tolerance: comparison of glucose or insulin measurements during the oral glucose tolerance test with specific measurements of insulin resistance and insulin secretion. <i>Diabet Med</i> 11:286–292.
MATSUDA index	Matsuda M, DeFronzo RA. 1999. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. <i>Diabetes Care</i> 22:1462 LP-1470.
CEDERHOLM index	Cederholm J, Wibell L. 1990. Insulin release and peripheral sensitivity at the oral glucose tolerance test. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 10:167–175.

4.2 Antropometrické vyšetření

Pro objektivní zhodnocení variability lidského těla je nutné znát a přesně ovládat standardizované techniky měření a používat kvalitní antropometrický instrumentář.

Obvodové tělesné rozměry jsou měřeny textilní pásovou mírou s přesností na 1 mm. Je nutné dbát na správné držení těla měřeného subjektu.

Obvod pasu je měřen horizontálně v nejužším místě, resp. v polovině vzdálenosti mezi dolním okrajem žeber a hřebeny kosti kyčelní (cristailiaca).

Obvod břicha je měřen horizontálně v úrovni bodu omphalion, pupku, břišní svaly jsou uvolněné.

Obvod gluteální je měřen horizontálně v místě největšího vyklenutí hýždí přes spodní prádlo či tenký sportovní oděv.

Tělesná výška je měřena stadiometrem od země po bod vertex na temeni hlavy s přesností na 1 mm. Proband zaujímá aktivní vzpřímený postoj zády ke svislé stěně, které se dotýká lopatkami, hýžděmi a patami. Paty a špičky chodidel se vzájemně dotýkají. Hlava je udržována v tzv. frankfurtské horizontále.

Tělesná hmotnost se zjišťuje na osobní váze s digitálním displayem s přesností na 0,1 kg. Proband je měřen ve spodním prádle, případně tenkém sportovním oblečení, stojí klidně a rovnoměrně na obou chodidlech, ničeho se nepřidrhuje.

Tělesné složení bylo sledováno pomocí následujících indexů:

BMI (body mass index) = hmotnost (kg) / tělesná výška (m²)

WHR (waist-hip ratio) = obvod pasu (cm) / obvod boků (cm)

BAI = (obvod boků v cm) / ((tělesná výška v m)^{1,5}) – 18) (Bergman et al., 2011)

Ke stanovení množství tělesného tuku jsme využili osobní bioimpedanční váhu Tanita, fungující na principu tělesné vodivosti ve spojení se slabým elektrickým proudem vycházejícího z nášlapných elektrod umístěných na váze.

4.3 Dotazníková šetření

Ženám byly předloženy k vyplnění dotazníky, k jejichž řádnému vyplnění byly pečlivě proškoleny.

Nutriční pozadí bylo sledováno pomocí tří denního jídelníčku. Ženy měly za úkol zaznamenat příjem veškeré potravy do předpřipraveného archu, který dostaly předem emailem, případně v tištěné verzi v ordinaci. V něm byly zaznačeny na ukázkou typy různých jídel a specifikováno, jak má být jídelníček vyplněn, jaké údaje jsou důležité. Ženy byly instruovány k co nejdetailnějšímu vyplnění, včetně uvádění hmotnosti potravin. Vyplněné jídelníčky byly vyhodnocovány pomocí programu NutriMaster.

Přehled o **pohybové aktivitě** žen byl sledován pomocí Baeckeho dotazníku habituální aktivity, uvedeného v Příloze 1 (Baecke et al., 1982). Pohybová aktivita je hodnocena třemi parametry nabývajících hodnot 1–5:

- Work index: pohybová aktivita během zaměstnání
- Sport index: pravidelná sportovní činnost
- Leisure index: pohybová aktivita ve volném čase

V rámci rodinné a osobní anamnézy byly ženy dotazovány, zda v době vyšetření kojí či nikoliv.

4.4 Genetické vyšetření

4.4.1 Izolace DNA

K provedení molekulárně genetických analýz byla využita deoxyribonukleová kyselina (DNA) z leukocytů periferní nesrážlivé krve. DNA byla izolována pomocí automatického přístroje QuickGene 610L (FujiFilmLife Science) kitem QuickGene DNA whole blood kit L (KURABO Industries, Osaka).

Metoda je založena na membránovém principu. DNA je z buněk uvolněná extrakčním pufrem. Následně ji chaotropní soli denaturují. Základem metody je vysoká absorpce DNA na silikátové membráně kolonky a odplavení kontaminujících složek. Cyklickým promýváním a odstředováním dojde k pročištění roztoku. Zachycená čistá DNA se z membrány uvolní

elučním puřrem a přenese se do nové zkumavky. Čistota získané DNA je vysoká, ověřuje se spektrofotometrem. Pro další zpracování se DNA ředí na pracovní koncentraci 10 ng/μl. Uchovává se anonymně, pouze pod kódy v DNA bance při -20 °C.

4.4.2 RealTime PCR

Metoda RealTime PCR slouží pro kvantifikaci DNA a transkripce a vychází z klasické PCR. Využívá speciálních termocyklerů, které kontinuálně zaznamenávají množství DNA v průběhu každého cyklu. Proces metody je založen na cyklickém střídání teplot a vazbě fluorescenčního substrátu na přítomnou DNA. Fluorescence je vyzařována až po navázání substrátu na DNA a její hladina odráží množství přítomné DNA. Při RealTime PCR se obvykle využívají 96 jamkové destičky a úroveň fluorescence se detekuje v jednotlivých jamkách. Fluorescenčním substrátem jsou specifické hydrolyzační sondy TaqMan, které využívají 5' exonukleázové aktivity Taq polymerázy při syntéze DNA. Na 5' konci sondy nesou reportérový fluorofor, na 3' konci molekulu zhášecí. TaqMan sonda se váže mezi specifické primery. Při extenzi řetězce DNA Taq polymeráza narazí na navázanou sondu a svou exonukleázovou aktivitou ji rozloží. Dojde k separaci fluorochromu a dochází k emisi fluorescence. Při hodnocení výsledků Endpoint genotypizace se vychází ze závěrečné míry fluorescence.

Polymorfismus rs1801282 v genu *PPARγ*

K detekci polymorfismu rs1801282 v genu *PPARγ* byla použita Endpoint genotypizace s využitím TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) za pomoci specifických sond a primerů. Provedeno na přístroji LighCycler 480 (Roche, USA).

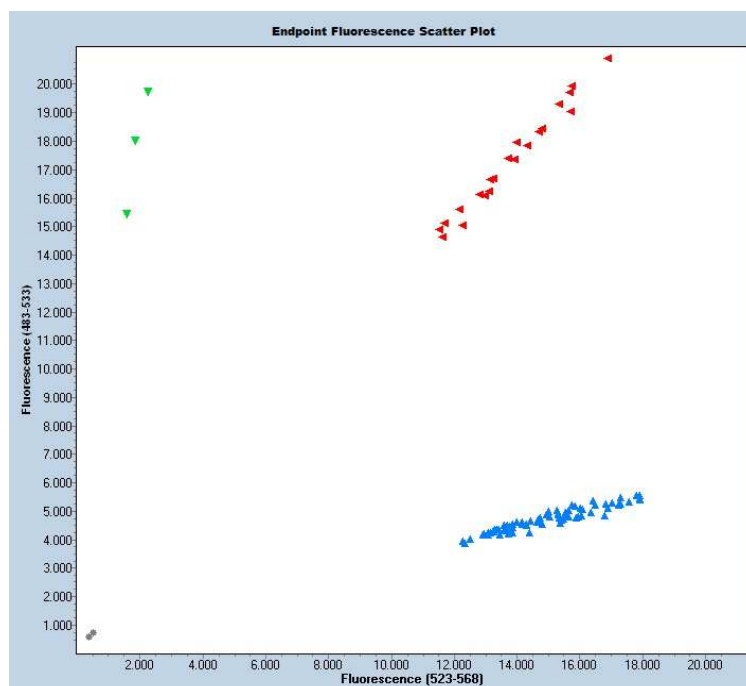
Postup RealTime-PCR polymorfismu rs1801282:

- Příprava destičky: přidání 1 μl vzorku DNA (naředěného na pracovní koncentraci) do 96 jamek. Pipetováno na ledu, vysušení, zamražení. Dvě jamky napipetovány pouze vodou a ponechány jako NTC (negative template control).
- Protokol přípravy master mixu: 25 μl Tag Man sondy, 175 μl sterilní H₂O a 200 μl TagMan Genotyping Master Mixu (Applied Biosystems, USA).
- Destičku s připravenou DNA jsme odstředili na centrifuze. Do každé jamky jsme napipetovali 5 μl master mixu, přelepili fólií a odstředili po dobu 1 minuty.

- Takto připravené vzorky jsme vložili do termocykleru a spustili analýzu, amplifikace probíhala za následujících podmínek:

Reakční krok	Teplota	Čas
Denaturace	95 °C	10 min
Hybridizace	92 °C	15 s
Elongace	60 °C	1 min

- Druhý a třetí krok proběhl v 50 cyklech.



Obrázek 6 Výstup analýzy RT-PCR. Zeleně homozygoti v alele A, červeně heterozygoti, modře homozygoti v alele P.

4.5 Statistická analýza

Četnosti výskytu genotypových konfigurací v polymorfismu studovaného genu mezi skupinou gestačních diabetiček a mezi souborem kontrolních jedinců byly porovnávány frekvenčními tabulkami. Srovnání bylo založeno na příslušné kontingenční tabulce a Chí-kvadrát testu s Yatesovou korekcí. Stanovené frekvence u kontrolního souboru byly testovány na zjištění případné odchylky od Hardy-Weinbergovy rovnováhy.

Síla testů byla ověřována statistickým programem PASS(Statistical Solutions, Saugus, Ma, USA).

Vzhledem k charakteru většiny biologických dat nebylo při statistickém hodnocení biochemických a antropometrických dat možné vycházet z normálního rozdělení sledovaných parametrů. Primárně jsme proto využívali robustního neparametrického testu Mann-Whitney, za využití statistického programu NCSS2004 (Statistical Solutions, Saugus, Ma, USA). Mann-Whitney test je aplikován v případě, že porovnávané veličiny neodpovídají Gaussovskému rozložení, ale přesto předpokládáme, že jsou spojité. Testována byla vždy oboustranná hypotéza na 5% hladině významnosti.

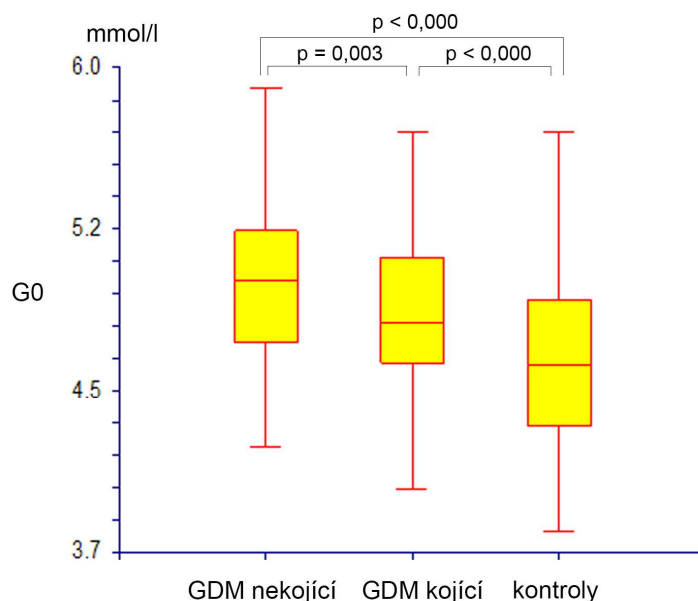
5 Výsledky

Výsledky práce jsou členěné do čtyř hlavních částí. První tři části se věnují výsledkům zjištěných u základního pozorovaného souboru 294 žen. Část první pojednává o biochemickém vyšetření, kde byl sledován glukózový a lipidový metabolismus. Následují výsledky antropometrického měření. V třetí části je vyhodnoceno dotazníkové šetření. Při hodnocení biochemických, antropometrických i anamnestických dat jsme přistoupili k porovnání nejen skupiny žen s anamnézou GDM s kontrolami, ale skupinu GDM žen, které byly po porodu, jsme navíc rozdělili do skupin na ženy kojící a nekojící. Výsledkům testování genetického pozadí na rozšířeném souboru 1191 žen se věnuje část čtvrtá. Tabulky shrnující veškerá data a srovnání se nacházejí na konci textu v přílohách.

5.1 Biochemické parametry

Glukózový metabolismus

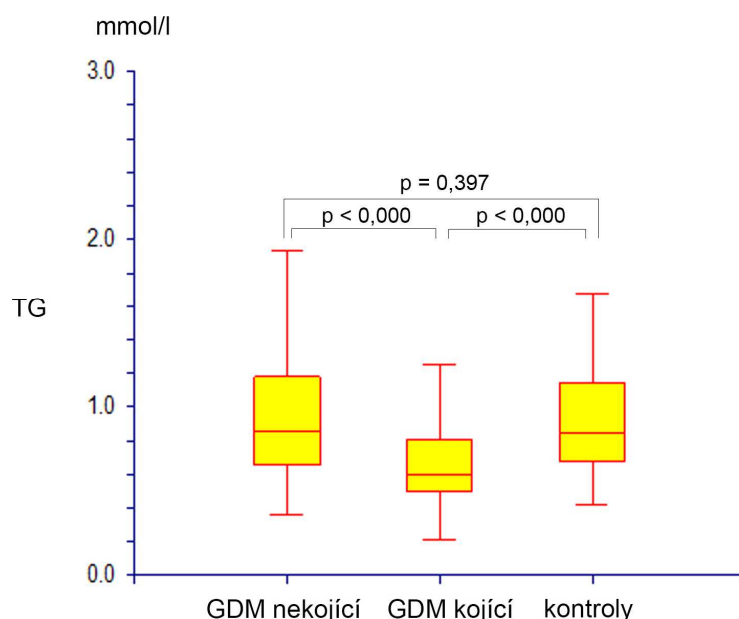
V rámci metabolismu glukózy jsme srovnávali parametry lačné i stimulované glykémie, lačné i stimulované hodnoty inzulínu a indexy inzulínové senzitivity, resp. rezistence. Ženy, které prodělaly gestační diabetes, mají statisticky významně zhoršený glukózový metabolismus. Ve všech sledovaných minutách OGTT (tj. v 0., 60., 120., 180. minutě) mají ve srovnání s kontrolami vyšší **glykémii** (**G0** $p < 0,000$), což se negativně promítlo i do hodnot **inzulínové senzitivity** (**HOMA-R** $p = 0,010$). Parametry glukózového metabolismu skupiny GDM a kontrol jsou shrnuty v Tabulce 8a. Významné změny přineslo pozorování skupiny GDM rozdělené na skupiny kojících a nekojících. GDM nekojící mají zachované statisticky významně zhoršené parametry glukózového metabolismu ve srovnání s kontrolami (**G0** $p < 0,000$; **HOMA-R** $p < 0,000$, dále viz Tabulka 8b). Naopak metabolismus glukózy kojících žen lze v některých parametrech přirovnat ke kontrolnímu souboru, tedy nevykazují ve srovnání s ním signifikantní rozdíly (**I0** $p = 0,557$; **HOMA-IR** $p = 0,840$). Výrazně se projeví rozdíly mezi kojícími a nekojícími gestačními diabetičkami. V 0. minutě dosahovala **bazální glykémie** kojících diabetiček 4,87 mmol/l a je na statisticky významně nižší ve srovnání s nekojícími diabetičkami, jejichž lačná glykémie dosahovala hodnot 5,06 mmol/l ($p = < 0,000$), viz Graf 1.



Graf 1 Hladina koncentrace glukózy nalačno v 0. minutě, středová úsečka představuje medián

Lipidový metabolismus

K parametrům lipidového metabolismu, které jsme sledovali, patří celkový cholesterol, HDL, LDL, TG a hladiny VMK ve stavu nalačno i po stimulaci glukózou. Při srovnání žen s anamnézou GDM jako celku a kontrol jsme v lipidovém spektru signifikantní rozdíly nezaznamenali (viz Tabulka 9a). Mezi GDM nekojícími a kontrolním souborem se signifikantně liší pouze **celkový cholesterol** ($p=0,020$) a **LDL cholesterol** ($p=0,016$), oba parametry mají zvýšené hladiny u nekojících GDM. Kojící GDM skupina nese výrazně lepší lipidový profil než GDM ženy nekojící. Mají ve srovnání s nimi statisticky významně příznivější hladiny, např.: nižší **celkový cholesterol** ($p=0,040$), vyšší **HDL** ($p=0,010$), nižší **LDL** ($p=0,045$), nižší **triacylglyceroly** ($p<0,000$) a nižší **VMK** v 0. minutě ($p<0,000$). Kojící GDM ženy měly v některých parametrech dokonce lepší lipidový profil než kontrolní soubor. Například vyšší **HDL** ($p=0,040$), nižší **TG** ($p<0,000$), zobrazeno n Grafu 2) nebo nižší **VMK** v 0. minutě ($p=0,001$), ale již ne v dalších minutách OGTT. Parametry lipidového metabolismu nekojících i kojících gestačních diabetiček a kontrol shrnuje Tabulka 9b.

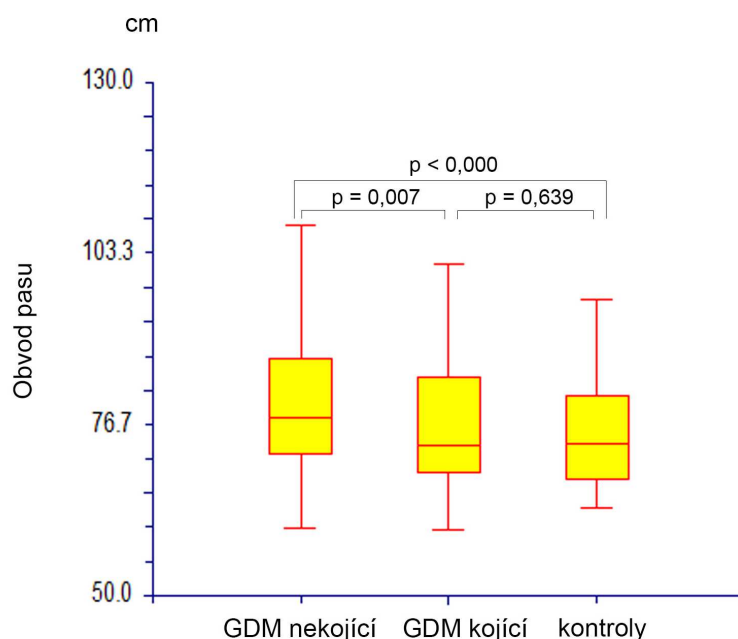


Graf 2 Hladina koncentrace triacylglycerolů, středová úsečka představuje medián

5.2 Antropometrické parametry

Antropometrické parametry, které jsme sledovali, jsou obvody pasu, břicha a gluteální obvod, indexy BMI, WHR a BAI, dále jsme hodnotili množství tělesného tuku a zařadili jsme také měření krevního tlaku. Srovnání skupiny GDM a kontrol poukazuje na statisticky významně větší **obvod břicha** ($p=0,012$) a **obvod pasu** ($p=0,025$) u GDM žen. S tím koresponduje statisticky významná rozdílnost v **indexu WHR**, který je nižší u kontrol ($p=0,006$), viz Tabulka 10a. Dále se projeví podstatné rozdíly v tělesném složení nekojících GDM žen ve srovnání s kontrolami. Nekoující GDM skupina má statisticky významně vyšší všechny sledované parametry (**obvod pasu, břicha, gluteální, indexy BMI, WHR, BAI a % tuku**). Naproti tomu parametry kojících GDM žen se ve všech hodnotách, kromě **WHR indexu** ($p=0,014$), ke zdravým kontrolám přiblížily a není mezi nimi žádný statisticky významný rozdíl. Rozdíly ve srovnání tělesného složení nekojících a kojících GDM žen jsou naopak významné ve všech sledovaných parametrech. Kromě **indexu WHR** ($p=0,496$), nalézáme nižší **obvody pasu, břicha i boků**, nižší hodnoty **BMI, BAI i % tuku**, který se neliší u kojící GDM skupiny. K antropometrickým parametrům jsme zahrnuli také měření **krevního tlaku**, který je nedílnou součástí diagnostiky metabolického syndromu. Mezi žádnými skupinami však nebyly nalezeny

signifikantní rozdíly. Srovnání antropometrických parametrů skupiny GDM kojící/nekojící a kontrol nabízí Tabulka 10b.

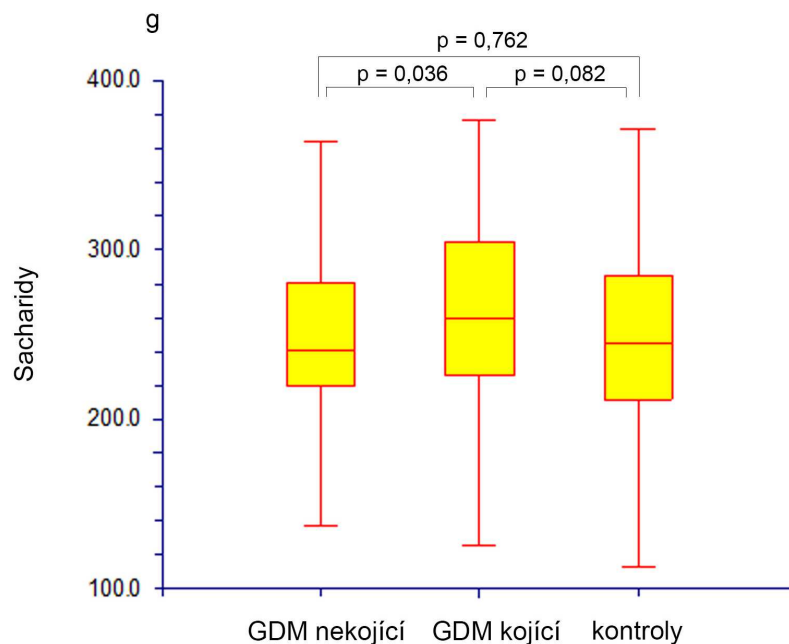


Graf 3 Obvodové rozměry pasu, středová úsečka představuje medián

5.3 Dotazníková šetření

Nutriční příjem

Nutriční příjem jsme sledovali z hlediska příjmu sacharidů, proteinů, lipidů, vlákniny, vápníku a celkového energetického příjmu. Při vzájemném srovnání GDM žen a kontrolní skupiny se statisticky významně liší přísun **proteinů** ($p=0,021$), **lipidů** ($p=0,003$) a **vápníku** ($p=0,050$). GDM skupina žen obecně má ve srovnání s kontrolami vyšší příjem většiny nutrientů, tedy i celkový **energetický příjem** ($p=0,007$), (viz Tabulka 11a). Nesignifikantní rozdíly vykazuje příjem **sacharidů a vlákniny**. Srovnání nutričního příjmu GDM nekojících a kontrol však není signifikantně odlišné v žádném parametru, pozorované rozdíly mezi skupinou GDM a kontrol. Rozdíly se dále významně projevují v příjmu **proteinů, lipidů i vápníku a celkového energetického příjmu** mezi kojícími gestačními diabetičkami a kontrolami a stejně tak mezi kojícími a nekojícími GDM ženami. Kojící GDM mají nejvyšší přísun všech sledovaných nutrientů mezi všemi pozorovanými skupinami (srovnání nabízí Tabulka 11b).



Graf 4 Příjem sacharidů, středová úsečka představuje medián

Pohybová aktivita

Pohybový režim byl hodnocen ve třech kategoriích jako aktivita v zaměstnání (work index), přičemž ženy na mateřské či rodičovské dovolené měly považovat péči o dítě za své zaměstnání. Dále byla hodnocena pravidelná sportovní aktivita (sport index) a jakýkoliv další pohyb kromě sportu ve volném čase (leisure index). Srovnání pohybové aktivity vykazuje signifikantní rozdíly mezi ženami s anamnézou GDM a kontrolami. Statisticky významně se liší **work index** (vyšší u GDM, $p < 0,000$) a **sport index** (vyšší u kontrol, $p = 0,022$). Rozdíly **leisure indexu** jsou nesignifikantní ($p = 0,796$), viz Tabulka 12. Mezi nekojícími/kojícími GDM ženami a kontrolní skupinou žádné statisticky významné rozdíly pozorovány nebyly, stejně tak při srovnání kojících a nekojících GDM žen. Tabulka 12 proto tyto parametry nezahrnuje.

5.4 Genetická část

Asociace polymorfismu Pro12Ala v exonu B genu *PPAR* γ s GDM byla nejdříve testována na základním souboru 294 žen. Rozdíl v distribuci genotypů mezi soubory GDM a kontrolami byl na samotné hranici statistické významnosti, $p=0,0531$. Jelikož síla testu nebyla dostatečná, rozhodli jsme se distribuci polymorfismu otestovat na větším souboru, který jsme měli k dispozici, čítající 1191 žen. Zde se možná asociace polymorfismu s GDM nepotvrdila. Hladina statistické významnosti v tomto případě činí $p=0,614$. Distribuce genotypů byla ve shodě s Hardy-Weinbergovou rovnováhou.

Tabulka 7 Frekvence genotypů v polymorfismu rs1801282 genu *PPAR* γ u jednotlivých skupin

	Alely genu						
	Počty	PP	PP%	AP	AP%	AA	AA%
Gestační diabetičky	458	336	73,4	115	25,1	7	1,5
Kontroly	733	528	62	188	25,7	17	2,3
Celkový počet	1191	864	72,5	303	25,4	24	2,1

$$\chi^2 = 0,97; p=0,614$$

Pokud jde o **asociaci genotypu s metabolismem glukózy a lipidů**, zaznamenali jsme u kontrolní skupiny, nesoucí genotyp AP, sníženou inzulínovou senzitivitu v porovnání s wild-type genotypem PP dle signifikantně vyšších hodnot indexu **HOMA-IR** ($p=0,012$). Kontrolní AP skupina má metabolicky zvýšenou bazální hladinu glukózy i inzulínu (**G0** $p=0,020$; **I0** $p=0,022$). Glukózový metabolismus kontrolní skupiny žen v závislosti na genotypu shrnuje Tabulka 13.

U GDM skupiny žen nesoucí genotyp AP jsme zaznamenali výraznější reakci na glukózu. V porovnání s wild-type genotypem PP nositelkám genotypu AP výrazněji klesly hladiny **VMK** v 60. minutě ($p=0,019$) výrazněji pět vystoupaly ve 180. Minutě OGTT ($p=0,013$). Nultá a 120. minuta nevykazovaly signifikantní rozdíly. U kontrol mezi genotypy nebyly pozorovány významné rozdíly v reakci VMK na podání glukózy.

6 Diskuze

Gestační diabetes mellitus je porucha metabolismu glukózy, která se projeví poprvé během těhotenství a během šestinedělí spontánně ustoupí. Incidence GDM neustále narůstá. Koreluje se stoupající prevalencí civilizačních onemocnění nadváhy/obezity, DM2T, metabolického syndromu a je jednou z nejčastějších interních komplikací postihujících těhotenství. Celosvětově se uvádí, že zhruba jedna pětina těhotenství je postižena GDM. Kromě komplikací, které s sebou GDM přináší pro průběh gestace, porod i bezprostřední poporodní adaptace, může GDM působit dlouhodobě na život matky a také potomka, a to v rámci intrauterinního programování metabolismu plodu a epigenetických přenosů do dalších generací. Jak matka, tak plod si s sebou nesou značně zvýšené riziko rozvoje DM2T, metabolického syndromu, kardiovaskulárních chorob, a jsou náchylnější k obezitě. Zhruba 25 % gestačních diabetiček je během 10–15 let od porodu diagnostikováno s DM2T (Tura et al., 2012). Klíčová je ke snížení rizik včasná diagnostika a dostatečná kompenzační léčba během těhotenství, ale také zodpovědný přístup žen ke svému zdraví po porodu. Proto jsou pro diagnostiku GDM zavedena celoplošná screeningová vyšetření. Po porodu je ženám, diagnostikovaným jako gestační diabetičky, doporučeno docházet na pravidelné testy ke kontrole stavu glukózového metabolismu. Nejvíce ohroženy manifestací diabetu 2. typu jsou během prvních 5 let po porodu (Krejčí, 2016).

Poporodní úprava glukózové tolerance je ovlivněna několika faktory: inzulínovou senzitivitou a sekrecí inzulínu před graviditou, namáháním β buněk pankreatu, zmnožením tukové tkáně během těhotenství a životním stylem po porodu (Kim, 2014). Cílem práce bylo zachytit post partum změny v metabolismu žen s pozitivní anamnézou GDM, které by naznačovaly možnost brzkého rozvoje DM2T s možností věnovat jim včas dostatečnou péči a předejít zdravotním komplikacím.

Ženy, které prodělaly gestační diabetes, si do budoucna nesou zvýšené riziko manifestace DM2T o 30–60 % oproti všeobecné populaci (Škrha, 2014). Tomu napovídá zhoršený **glukózový profil** (jak v lačných, tak stimulovaných hodnotách) i u námi zkoumané skupiny žen s pozitivní anamnézou GDM v době poporodní kontroly (0,5–2 let od porodu) v porovnání s kontrolním souborem žen. Zásadní poznatky přineslo zohlednění **kojení** v rámci skupiny žen s anamnézou GDM. Glukózový metabolismus kojících gestačních

diabetiček se hodnotami přiblížil ke kontrolní skupině, kterou tvořily zdravé nekojící ženy bez anamnézy GDM. Ke stejnému závěru došla studie Ziegler (2002), kde pozorovali zlepšení glukózového metabolismu u kojící GDM skupiny žen již během prvních tří měsíců po porodu (Ziegler et al., 2012). Přesto, že v našem souboru přetrvává statisticky významný rozdíl v hodnotách lačné glykémie mezi kojícími gestačními diabetičkami a kontrolami ve prospěch kontrol (jedná se o hodnotu s velmi nízkým rozptylem), lze považovat glukózový metabolismus kojících diabetiček za mnohem příznivější ve srovnání s nekojícími gestačními diabetičkami. Důkazem je snížení hladiny inzulinu na lačno a evidentní zlepšení inzulinové senzitivity. Tyto výsledky korespondují s irskou studií (O'Reilly et al., 2011). Existují také studie, které se přiklání ke kojení jako k prostředku optimalizace glukózového metabolismu i z dlouhodobého hlediska po jeho ukončení (Schwarz et al., 2010; Gunderson et al., 2012b).

Tuky jsou hlavní složkou poskytující plodu energii a tukové zásoby, a to až z 90 % (Flatt, 1995). Tuky, obsažené v mateřském mléce, jsou z 95 % zastoupeny ve formě TG (Delplanque et al., 2015). Naše data s tímto tvrzením zcela korespondují. Kojící gestační diabetičky měly dokonce příznivější hodnoty **lipidového spektra** v některých parametrech (TG, VMK v 0. minutě, HDL) než kontrolní soubor nekojících zdravých žen. To částečně odpovídá také výsledkům studie Gundersona et al. (2014), kde kojící ženy (v závislosti na intenzitě kojení) měly stejně jako náš soubor kojících žen zvýšené hladiny HDL cholesterolu. Dále Gunderson et. al. uvádí snížené hladiny celkového a LDL cholesterolu, které jsme na našich souborech nepotvrdili (Gunderson et al., 2014). Naše pozorování může být limitováno, vzhledem k tomu, že jsme nesledovali a nehodnotili dobu trvání kojení. Přesto je protektivní vliv kojení v tomto případě nesporný. Odsun cirkulujících TG do mléka pozitivně ovlivňuje také inzulinovou senzitivitu.

Antropometrické rozměry jsou zásadní pro zhodnocení rizika rozvoje diabetu. **Tělesný tuk** a **obvod pasu** vykazují nejsilnější asociaci s rozvojem diabetu v porovnání s dalšími faktory jako je věk nebo rodinná anamnéza (Baptiste-Roberts et al., 2009; Kim, 2014). Přibírání na váze v jakémkoliv období (v těhotenství i postpartum) zvyšuje riziko manifestace DM2T. Pokud pozorujeme vyšší ukládání tuku v abdominální oblasti, hodnotíme to jako negativní faktor pro rozvoj DM2 a metabolického syndromu. O distribuci tuku vypovídá **WHR index** (poměr pasů a boků). Vyšší hodnoty indexu korespondují s abdominálním typem ukládání tuku, klesající hodnoty poukazují

na gynoidní typ postavy, tedy ukládání tuku v oblasti hýždí. Z našeho pozorování vyplývá, že kontroly mají statisticky významně příznivější hodnoty WHR indexu pro ukládání tuku v gluteální oblasti než gestační diabetičky, což je v souladu s poznatky o protektivě nízkého WHR ve vztahu k diabetu. Gestační diabetičky v našem souboru vykazují centripetální ukládání tuku, které se pojí s rizikem rozvoje DM2T. Signifikantní rozdíl v hodnotách WHR nekojících a kojících GDM žen není. Avšak v absolutních hodnotách obvodů mají kojící diabetičky menší obvod pasu a boků oproti nekojícím, tudíž je jejich postava štíhlejší. Zde opět můžeme přičítat pozitivní vliv na úbytek obvodových rozměrů kojení. Zohlednit by bylo třeba i další faktory, jako např. hmotnost před těhotenstvím či hmotnostní přírůstek během gravidity. To by však rozsahem překračovalo rámec diplomové práce. Pokud jde o pozitivní dopad kojení na tělesný vývoj dítěte, řada studií potvrdila snížení rizika výskytu obezity v pozdějším životě u kojených dětí (Arenz et al., 2004; Weng et al., 2012).

V diplomové práci jsme sledovali jednotlivá kritéria, dle kterých je hodnocen rozvoj metabolického syndromu. K tomu patří vedle hodnocení metabolismu glukózy, lipidů a obvodu pasu i měření **krevního tlaku**. Námi sledované soubory nevykazovaly vysoké hladiny krevního tlaku a neprojevovaly se žádné rozdíly v krevním tlaku mezi jednotlivými skupinami žen. Některé studie asociují kojení po porodu s nižším krevním tlakem (Stuebe, 2015). Schwarz (2009) a Lee (2005) uvádí zvýšené riziko premenopauzální hypertenze u žen, které po porodu nekojily vůbec (Lee et al., 2005; Schwarz et al., 2009). O protektivním účinku kojení proti rozvoji metabolického syndromu se některé studie vyjadřují pozitivně (Macones et al., 2008; Gunderson et al., 2012a), jiné naopak tuto myšlenku nepodporují (Stuebe et al., 2011). Je zapotřebí dalších longitudinálních studií k objasnění asociace kojení a metabolického syndromu.

Při hodnocení celkového **energetického příjmu** jsme zjistili, že kojící ženy mají statisticky významně vyšší přísun živin. Nicméně při pohledu na jejich glukózový a lipidový metabolismus je patrné, že zvýšený nutriční příjem u nich nemá negativní dopad na metabolismus a díky kojení se tak glukózový profil a lipidové spektrum udržuje v příznivé rovině. Zásadní kontrolovanou živinou v nutričním příjmu diabetiček jsou sacharidy. Včasně zavedená nízkosacharidová strava, nejlépe ještě před početím, by měla působit protektivně, v průběhu těhotenství pak případně zmírňuje průběh GDM (Shin et al., 2015). Po porodu by měla pak působit protektivně pro oddálení rozvoje DM2T.

Gestačním diabetičkám je doporučováno si nadále i po porodu, v podstatě již navždy, kontrolovat příjem sacharidů v rozmezí 250–300 gramů (u obézních 225g) denní dávky (Krejčí, 2016). Žádná z pozorovaných skupin tuto hodnotu denního příjmu sacharidů nepřesahuje. Kojící ženy mají i přesto zvýšený příjem sacharidů oproti nekojícím gestačním diabetičkám a kontrolám, nicméně díky kojení je negativní vliv minimalizován. Při hodnocení nutričního příjmu se vyskytly limitující faktory, které mohly interpretaci dat ovlivnit. I přes důkladné vysvětlení postupu vyplnění jídelníčku nebylo vždy možné uvedená data hodnotit s uspokojivou přesností. Největší problém představovalo nedokonalé, příliš zobecněné vyplnění dotazníku, neuvedení hmotností potravin, subjektivní vnímání velikostí porcí, případně i stud z uvedení pravdivých reálných informací.

Pohybová aktivita je základním předpokladem k udržování tělesného zdraví. Dostatečný pohyb pozitivně ovlivňuje glukózový a zároveň i lipidový metabolismus, případně tělesnou konstituci. Ženy ze skupiny GDM pečující doma o potomka považují tuto činnost za velmi aktivní a náročnou, jak vyplývá z vyššího **work indexu** z dotazníků pohybové aktivity. Tato zvýšená aktivita může mít vliv na zlepšení inzulínové senzitivity, snížení krevního cukru. Naopak jim kvůli péči nezbývá již dostatek času na pravidelnou sportovní aktivitu, díky které by mohly dosáhnout optimálnějších hodnot glukózového metabolismu. Vliv pohybové aktivity na organismus je dlouhodobý. Na ovlivnění rozvoje a průběhu GDM může působit fyzický stav před těhotenstvím i praktikování cvičení během těhotenství. Na tomto místě je důležitá **podpora** ženy **ke cvičení** lékařem, jelikož se těhotné ženy náročnějšímu pohybu ze strachu vyhýbají. V současné době neexistuje univerzální návod, ale ženám s GDM je kromě rekreačního pohybu doporučováno jak aerobní cvičení, tak posilování (Padayachee and Coombes, 2015). Po porodu je případná ztráta hmotnosti a úprava BMI pozitivně asociována se zlepšením glukózového metabolismu (Ehrlich et al., 2014).

Z našich výsledků vyplývá, že **kojení** dokáže snížit hladiny lační glykémie, zvýšit inzulínovou senzitivitu, vylepšit lipidový profil a je asociováno i s příznivějším tělesným složením. Dalo by se říct, že kojení představuje přirozenou nízkonákladovou intervenci, která může velmi významně ovlivnit budoucí zdravotní stav žen s pozitivní anamnézou gestačního diabetu. Ženy by měly být o pozitivním přínosu kojení informovány bezprostředně po diagnóze GDM, aby si ke kojení vybudovaly pozitivní vztah a byly

v něm podporovány. O'Reilly uvádí, že míra laktace mezi evropskými ženami je na nízké úrovni (O'Reilly et al., 2011). Naše data dále vypovídají o tom, že oddálení možného nástupu DM2T a dalších zdravotních rizik post partum u žen s GDM vyžaduje, kromě edukace v těhotenství, i pravidelné kontroly u lékaře, zahrnující kontrolu metabolismu glukózy a lipidového profilu. Konzultace u lékaře by dále měly podporovat osvojení si správného životního stylu s důležitostí dostatečného množství pohybové aktivity a nízkosacharidové stravy.

Pro ucelené objasnění souvislostí etiopatogeneze GDM byly v diplomové práci pozorovány nejen biochemické a antropometrické markery, ale také genetické pozadí. Cílem genetického sledování bylo určit frekvenci **polymorfismu Pro12Ala** v exonu B genu *PPAR γ* na souboru české populace a následně otestovat jeho asociaci s GDM. Gen *PPAR γ* reguluje diferenciaci adipocytů a hraje klíčovou roli v kontrole inzulínové senzitivity a v celkové energetické homeostáze. Polymorfismus Pro12Ala je spojován s rozvojem obezity a DM2T, resp. GDM. Studie se zmíněným polymorfismem zabývají řadu let a jejich výsledky jsou kontroverzní. Distribuce genotypu je velmi rozdílná mezi populacemi s různým etnickým původem a hraje zásadní roli (Yen et al., 1997). Finské studie spojují polymorfismus s nižším indexem BMI (Deeb et al., 1998). Naopak studie kavkazské populace asociují Pro12Ala s vyššími hodnotami BMI (Beamer et al., 1998). Japonské studie poukazují na možnou protektivní funkci polymorfismu, resp. alely alaninu, v rozvoji DM2T (Hara et al., 2000). Existují i studie, které nenašly souvislost mezi polymorfismem a adipozitou či inzulínovou rezistencí (Mori et al., 1998; Mancini et al., 1999; Ringel et al., 1999). Na české populaci byl polymorfismus testován ve vztahu k obezitě a DM2T. Potvrdil se vliv na inzulínovou senzitivitu a glukózovou homeostázu (Šrámková et al., 2002). Další česká studie analyzovala polymorfismus ve vztahu k VMK, kde nositelé alely alaninu vykazovali nižší hladiny plazmatických VMK (Bendlová et al., 2008). Nejnovější studie, které se zaměřují na asociaci polymorfismu s GDM jsou prováděny především na asijské populaci, v níž je distribuce polymorfismu statisticky významně vyšší ve srovnání s kavkazskou populací ($p=0,008$) (Shuai et al., 2016). Tyto studie potvrdily sníženou vnímavost ke GDM u nositelů alely alaninu (Shuai et al., 2016; Wang et al., 2016). Žádná ze studií neprezentuje definitivní výsledky o prokazatelném vlivu polymorfismu na GDM. V naší práci jsme spojitost mezi polymorfismem Pro12Ala a výskytem GDM nepotvrdili ($p=0,614$). Tento výsledek koresponduje se studií Wanga

(Wang et al., 2013), který u kavkazské populace taktéž nenašel žádnou asociaci. Naše data však vypovídají o interakci diagnózy GDM s metabolismem VMK. U žen s diagnózou GDM v těhotenství, které jsou zároveň nositelkami AP genotypu, pozorujeme výraznější reakci na glukózovou zátěž během OGTT.

7 Závěr

Gestační diabetes mellitus je jednou z nejčastějších interních poruch těhotenství, jejíž incidence stoupá. Nárůst GDM kopíruje zvyšující se prevalenci diabetu mellitu 2. typu, obezity či metabolického syndromu. Příčina je multifaktoriální. Ženy v reprodukčním věku v současné době velmi často trpí nadváhou či obezitou, poruchami glukózové tolerance, těhotenství se odsouvá do pozdějších let. Vliv představuje také genetické pozadí, významnou roli hraje epigenetický transgenerační přenos.

Diplomová práce se věnovala odhalení poporodních specifíků v metabolismu žen s anamnézou GDM s možností včasné intervence k oddálení vzniku zdravotních komplikací vyplývajících z pozitivní anamnézy GDM.

- V souladu s předpoklady pozorujeme zhoršený glukózový metabolismus u žen s anamnézou GDM. Výrazné změny jsme zaznamenali po zohlednění kojení. Kojící gestační diabetičky mají příznivější glukózový profil a jsou citlivější na inzulín.
- V lipidovém spektru se při porovnání skupiny GDM a kontrol neukázaly žádné signifikantní rozdíly. Ovšem ještě pozitivněji se projevil vliv kojení. Kojící gestační diabetičky v mnoha parametrech (TG, HDL, VMK v 0. minutě) pozitivně předčily kontrolní soubor žen.
- Tělesné složení žen skupiny GDM koresponduje s poznatky o rizikosti abdominálního ukládání tuku v rozvoji metabolických poruch. WHR index měly větší než kontrolní soubor. Přesto u kojících gestačních diabetiček pozorujeme menší obvodové rozměry než u nekojících.
- Ve srovnání s kontrolami mají ženy s anamnézou GDM vyšší příjem většiny nutrientů. Především pak kojící gestační diabetičky mají největší energetický příjem, včetně sacharidů, přesto jejich glukózový i lipidový metabolismus vykazuje příznivější hodnoty než u nekojících GDM žen.
- Předpokládaný vliv polymorfismu Pro12Ala genu *PPAR γ* na rozvoj GDM diplomová práce nepotvrdila. Polymorfismus je však asociován s metabolismem volných mastných kyselin, jelikož jsme potvrdili interakci diagnózy GDM s reakcí VMK na glukózovou zátěž.

Prostředkem ke zmírnění růstu incidence GDM by měla být v první řadě zodpovědná příprava ženy na těhotenství, úprava životosprávy, především zavedením nízkosacharidového nutričního příjmu a dostatku pohybové aktivity. Hlavně ženám s nadváhou a obezitou je na místě věnovat zvýšenou péči a pozornost již od samého počátku těhotenství. V průběhu gestace je klíčová včasná diagnostika a zahájení intervence pro co nejefektivnější kompenzaci gestačního diabetu a eliminaci vzniku komplikací během těhotenství, porodu, ale i následujících let. Ženy i potomci si totiž do budoucna nesou významně zvýšené riziko rozvoje DM2T a kardiovaskulárních chorob. Důležité je dodržování pravidel screeningových vyšetření, zodpovědný přístup k vyhodnocení testování a adekvátně zvolená péče. Gestační diabetičky by měly být informovány o možných dlouhodobých rizicích onemocnění a edukovány ohledně preventivních opatření. Lékaři by měli těhotné ženy s GDM zodpovědně podpořit v pohybové aktivitě a v úpravě stravovacích návyků. Tato opatření by měla být dodržována i dále po porodu, kdy jsou první roky pro rozvoj zdravotních komplikací nejrizikovější. Výsledky diplomové práce poukazují především na potřebu pravidelných kontrol glykémie a sledování obvodu pasu. Tato jednoduchá antropometrická technika by měla být součástí lékařského vyšetření spolu s poučením o významu tohoto parametru pro metabolické zdraví ženy. Na základě výsledků diplomové práce se zdá, že jedním z velice významných faktorů na úpravu glukózového a lipidového metabolismu matky je kojení, ke kterému by ženy měly být pobízeny a maximálně podporovány. U žen s anamnézou GDM, které z nějakého důvodu kojit nemohou a dále u žen, které jsou již déle po porodu a již kojení ukončily, je třeba v rámci pravidelných preventivních kontrol sledovat i lipidové spektrum, v jeho rámci zejména celkový cholesterol a LDL cholesterol, neboť diplomová práce upozorňuje na vyšší hladiny těchto lipidů u žen s anamnézou GDM ve srovnání se ženami bez této anamnézy. Dodržení těchto doporučení a poučení žen lékařem o důležitosti zachování si určitého životního stylu (stravy a pohybu) v dalších letech stylu významně odsouvá rozvoj DM2T do pozdějšího věku.

8 Seznam zkratek

ADA – American diabetes association

BMI – Body mass index

C/EBP- α – CCAAT/enhancer-binding protein-alfa

DM1T – Diabetes mellitus 1. typu

DM2T – Diabetes mellitus 2. Typu

DNA – Deoxyribonucleic acid

FATP – Fatty acid transport protein

GDM – Gestační diabetes mellitus

GLUT4 – Glukózový transportér typu 4

HAPO – Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes

HPL – Human placental lactogen

HPGH – Human placental growth hormone

IADPSDG – International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups

LADA – Latent autoimmune diabetes in adults

LCFA – Long-chain fatty acids

LPL – Lipoproteinová lipáza

MCFA – Monounsaturated fatty acids

MSPH – Maternal supraphysiological hypercholesterolemia

OGTT – Orální glukózový toleranční test

PCR – Polymerase chain reaction

PLK - Prolaktin

PPARs – Peroxisome proliferator-activated receptors

PUFA – Polyunsaturated fatty acids

SCFA – Short-chain fatty acid

SREBP-1 – Sterol regulatory element binding protein-1

TNF α – Tumor nekrotizující faktor alfa

tt. – Týden těhotenství

VLDL – Very low-density lipoprotein

WHO – World health organisation

WHR – Waist hip ratio

9 Zdroje

- Abraham S, Hillyard LA, Lin CY, Schwartz RS. 1983. Effect of specific dietary fatty acids on lipogenesis in the livers and mammary glands of lactating mice. *Lipids* [Internet] 18:820–829. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02534642>
- Agarwal MM. 2015. Gestational diabetes mellitus: An update on the current international diagnostic criteria. *World J Diabetes* [Internet] 6:782–791. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4478575/>
- Ahima RS, Flier JS. 2000. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *Trends Endocrinol Metab* [Internet] 11:327–332. Available from: <http://www.cell.com/article/S1043276000003015/fulltext>
- Andělová K, Anderlová K., Čechurová D., Dvořák V. KZ, Krejčí H., Krejčí V., Ľubušký M., Pařízek A., Procházka M. ŠP. 2017. Gestační diabetes mellitus, Doporučený postup České gynekologické a porodnické společnosti (ČGPS) České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČLS JEP). *Česká Gynekol* 82:79–81.
- Anderlová K, Krejčí H, Klusáčková P, Moravcová M, Benáková H K V, Pařízek A, Haluzík M. 2014. Alarmující výskyt gestačního diabetes mellitus při použití stávajících i nových mezinárodních diagnostických kritérií. *Česká Gynekol* 79:213–218.
- Anon. 2014. Standards of Medical Care in Diabetes—2015: Summary of Revisions. *Diabetes Care* [Internet] 38:S4 LP-S4. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/38/Supplement_1/S4.abstract
- Arenz S, Ruckerl R, Koletzko B, von Kries R. 2004. Breast-feeding and childhood obesity—a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28:1247–1256.
- Asif M. 2011. Process advantages and product benefits of interesterification in oils and fats. *Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis* [Internet] 1:134–138. Available from: <http://www.ijnpnd.com/article.asp?issn=2231-0738>
- Avis HJ, Hutten BA, Twickler MTB, Kastelein JJP, van der Post JAM, Stalenhoef AF, Vissers MN. 2009. Pregnancy in women suffering from familial hypercholesterolemia: a harmful period for both mother and newborn? *Curr Opin Lipidol* 20:484–490.

- Baecke JA, Burema J, Frijters JE. 1982. A short questionnaire for the measurement of habitual physical activity in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 36:936–942.
- Baker L PR. 1993. Diabetic embryopathy: a selected review of recent trends. *J Diabetes Complicat* 7:204--212.
- Baptiste-Roberts K, Barone BB, Gary TL, Golden SH, Wilson LM, Bass EB, Nicholson WK. 2009. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review. *Am J Med* 122:207–214.e4.
- Barakat R, Pelaez M, Lopez C, Lucia A, Ruiz JR. 2013. Exercise during pregnancy and gestational diabetes-related adverse effects: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 47:630–636.
- Barbieri R. 1999. Endocrine disorders in pregnancy. *Reprod Endocrinol* 4.
- Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. 2007. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 30 Suppl 2:S112-9.
- Basaran A. 2009. Pregnancy-induced hyperlipoproteinemia: review of the literature. *Reprod Sci* 16:431–437.
- Bazzano LA, He J, Ogden LG, Loria CM, Vupputuri S, Myers L, Whelton PK. 2002. Fruit and vegetable intake and risk of cardiovascular disease in US adults: the first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Clin Nutr* 76:93–99.
- Beamer BA, Yen CJ, Andersen RE, Muller D, Elahi D, Cheskin LJ, Andres R, Roth J, Shuldiner AR. 1998. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes* 47:1806–1808.
- Bendlová B. 2008. PPARgamma2 Pro12Ala Polymorphism in Relation to Free Fatty Acids Concentration and Composition in Lean Healthy Czech Individuals with and without Family History of Diabetes Type 2. *Physiol Res* 57:77–90.
- Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, Xiang AH, Watanabe RM. 2011. A better index of body adiposity. *Obesity (Silver Spring)* 19:1083–1089.

- Boden G, Chen X, Iqbal N. 1998. Acute lowering of plasma fatty acids lowers basal insulin secretion in diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 47:1609–1612.
- Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, Milia S. 1999. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 181:430–434.
- Brown JS, Wessells H, Chancellor MB, Howards SS, Stamm WE, Stapleton AE, Steers WD, Van Den Eeden SK, McVary KT. 2004. Urologic Complications of Diabetes. *Diabetes Care* [Internet] 28:177 LP-185. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/28/1/177.abstract>
- Bung P, Artal R, Khodiguian N, Kjos S. 1991. Exercise in gestational diabetes. An optional therapeutic approach? *Diabetes* 40 Suppl 2:182–185.
- Butte NF. 2000. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* [Internet] 71:1256S–61S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10799399>
- Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine R V. 1996. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 45:1455–1462.
- Carpenter MW. 2007. Gestational diabetes, pregnancy hypertension, and late vascular disease. *Diabetes Care* 30 Suppl 2:S246-50.
- Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. 1999. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 180:903–916.
- Catalano PM, Roman-Drago NM, Amini SB, Sims EA. 1998. Longitudinal changes in body composition and energy balance in lean women with normal and abnormal glucose tolerance during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 179:156–165.
- Cohen DE. 2008. Balancing Cholesterol Synthesis and Absorption in the Gastrointestinal Tract. *J Clin Lipidol* [Internet] 2:S1–S3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2390860/>
- Colberg SR, Castorino K, Jovanović L. 2013. Prescribing physical activity to prevent and manage gestational diabetes. *World J Diabetes* 4:256–262.
- Cunningham F, Lenevo K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L WK. 2005. Maternal Physiology. *Williams Obstet 22nd Ed USA: McGra*:107–131.

- Deeb SS, Fajas L, Nemoto M, Pihlajamäki J, Mykkanen L, Kuusisto J, Laakso M, Fujimoto W, Auwerx J. 1998. A Pro12Ala substitution in PPAR γ 2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet* 20:284–287.
- Delplanque B, Gibson R, Koletzko B, Lapillonne A, Strandvik B. 2015. Lipid Quality in Infant Nutrition: Current Knowledge and Future Opportunities. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 61:8–17.
- Desoye G, Hauguel-de Mouzon S. 2007. The human placenta in gestational diabetes mellitus. The insulin and cytokine network. *Diabetes Care* 30 Suppl 2:S120–6.
- Desoye G ML. 1996. The human placenta in diabetic pregnancy. *Diabetes Rev* 4:70–89.
- Diabetická asociace ČR. 2013. Další typy diabetu. Available from: <http://www.diabetickaasociace.cz/co-je-diabetes/dalsi-typy-diabetu/>
- Doshani A, Konje JC. 2009. Review: Diabetes in pregnancy: insulin resistance, obesity and placental dysfunction. *Br J Diabetes Vasc Dis* [Internet] 9:208–212. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1474651409350273>
- Ehrlich SF, Hedderson MM, Quesenberry CP, Feng J, Brown SD, Crites Y, Ferrara A. 2014. Post-partum weight loss and glucose metabolism in women with gestational diabetes: the DEBI Study. *Diabet Med* [Internet] 31:862–867. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4065174/>
- Eliášová J AJ. 2014. Změny ve stravovacím režimu při gestačním diabetu. *Zdr a medicína* 14:24.
- Fadda GM, D'Antona D, Ambrosini G, Cherchi PL, Nardelli GB, Capobianco G, Dessole S. 2001. Placental and fetal pulsatility indices in gestational diabetes mellitus. *J Reprod Med* 46:365–370.
- Fajas L, Auboeuf D, Raspe E, Schoonjans K, Lefebvre AM, Saladin R, Najib J, Laville M, Fruchart JC, Deeb S, Vidal-Puig A, Flier J, Briggs MR, Staels B, Vidal H, Auwerx J. 1997. The organization, promoter analysis, and expression of the human PPAR γ gene. *J Biol Chem* 272:18779–18789.
- Flatt JP. 1995. Use and storage of carbohydrate and fat. *Am J Clin Nutr* 61:952S–959S.
- Forman BM, Tontonoz P, Chen J, Brun RP, Spiegelman BM, Evans RM. 1995. 15-Deoxy-

- delta 12, 14-prostaglandin J2 is a ligand for the adipocyte determination factor PPAR gamma. *Cell* 83:803–812.
- Frayn KN. 1998. Non-esterified fatty acid metabolism and postprandial lipaemia. *Atherosclerosis* 141 Suppl:S41-6.
- GeneCards. 2017. PPARG Gene(Protein Coding). Hum Gene Database.
- Gesta S, Tseng Y-H, Kahn CR. 2007. Developmental Origin of Fat: Tracking Obesity to Its Source. *Cell* [Internet] 131:242–256. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286740701272X>
- Glass CK, Witztum JL. 2001. Atherosclerosis: The Road Ahead. *Cell* [Internet] 104:503–516. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867401002380>
- Grofová Z. 2010. Mastné kyseliny. *Medicína pro praxi* [Internet] 7:388–390. Available from: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/08/10.pdf>
- Gunderson EP, Crites Y, Chiang V, Walton D, Azevedo RA, Fox G, Elmasian C, Young S, Salvador N, Lum M, Hedderson MM, Quesenberry CP, Lo JC, Ferrara A, Sternfeld B. 2012a. Influence of breastfeeding during the postpartum oral glucose tolerance test on plasma glucose and insulin. *Obstet Gynecol* 120:136–143.
- Gunderson EP, Hedderson MM, Chiang V, Crites Y, Walton D, Azevedo RA, Fox G, Elmasian C, Young S, Salvador N, Lum M, Quesenberry CP, Lo JC, Sternfeld B, Ferrara A, Selby J V. 2012b. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort. *Diabetes Care* 35:50–56.
- Gunderson EP, Kim C, Quesenberry CPJ, Marcovina S, Walton D, Azevedo RA, Fox G, Elmasian C, Young S, Salvador N, Lum M, Crites Y, Lo JC, Ning X, Dewey KG. 2014. Lactation intensity and fasting plasma lipids, lipoproteins, non-esterified free fatty acids, leptin and adiponectin in postpartum women with recent gestational diabetes mellitus: the SWIFT cohort. *Metabolism* 63:941–950.
- Haluzík M. 2002. *Poruchy výživy a leptin*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing.
- Hara, K; Okada, T; Tobe K et al. 2000. The Pro 12 Ala polymorphism in PPAR gamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index, and improved

- insulin sensitivity. *Biochem Biophys Res Commun* 271:212–216.
- Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. 2006. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta* 27:794–798.
- Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. 2001. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* [Internet] 2:239–254. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1467-789X.2001.00042.x>
- He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. 1999. PPARdelta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 99:335–345.
- Horska K, Kucerova J, Suchy P, Kotolova H. 2014. Metabolic syndrome - dysregulation of adipose tissue endocrine function. *Ces a Slov Farm Cas Ces Farm Spol a Slov Farm Spol* 63:152–159.
- Hotamisligil GS, Spiegelman BM. 1994. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 43:1271–1278.
- Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, Matsuda M, Okamoto Y, Iwahashi H, Kuriyama H, Ouchi N, Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y. 2000. Plasma Concentrations of a Novel, Adipose-Specific Protein, Adiponectin, in Type 2 Diabetic Patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20:1595 LP-1599.
- Hunter SJ, Garvey WT. 1998. Insulin action and insulin resistance: diseases involving defects in insulin receptors, signal transduction, and the glucose transport effector system. *Am J Med* 105:331–345.
- Huopio H, Cederberg H, Vangipurapu J, Hakkarainen H, Paakkonen M, Kuulasmaa T, Heinonen S, Laakso M. 2013. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol* 169:291–297.
- Chen HL, Yang YP, Hu XL, Yelavarthi KK, Fishback JL, Hunt JS. 1991. Tumor necrosis factor alpha mRNA and protein are present in human placental and uterine cells at early and late stages of gestation. *Am J Pathol* 139:327–335.
- Chow CC, Periwal V, Csako G, Ricks M, Courville AB, Miller B V, Vega GL, Sumner AE. 2011. Higher Acute Insulin Response to Glucose May Determine Greater Free

- Fatty Acid Clearance in African-American Women. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet] 96:2456–2463. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3146797/>
- Christie W. 2013. Simple Lipids. *AOCS Lipid Libr* [Internet]. Available from: <http://lipidlibrary.aocs.org/Primer/content.cfm?ItemNumber=39371&navItemNumber=19200#simple>
- International Diabetes Federation. 2015. *IDF Diabetes Atlas*, 7th edn. Int Diabetes Fed [Internet]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
- Kim C. 2014. Maternal outcomes and follow-up after gestational diabetes mellitus. *Diabet Med* [Internet] 31:292–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3944879/>
- Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier J-C, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. 2002. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes* 51:2207–2213.
- Kliwer SA, Lenhard JM, Willson TM, Patel I, Morris DC, Lehmann JM. 1995. A prostaglandin J2 metabolite binds peroxisome proliferator-activated receptor gamma and promotes adipocyte differentiation. *Cell* 83:813–819.
- Kollerová M. 2016. Výskyt obezity v ČR od roku 2000 do 2013. *obezita.cz* [Internet]. Available from: <http://www.obezita.cz/?pg=clanek&nazev=vyskyt-obezity-v-cr-od-roku-2000-do-2013>
- Krejčí, H; Anderlová, K; Andělová, K. 2014. Proč bychom měli přijmout nová mezinárodní kritéria pro diagnózu gestačního diabetes mellitus? *Actual Gyn* 5:95–99.
- Krejčí H. 2016. Gestační diabetes mellitus. *Vnitřní lékařství* [Internet] 62:52–61. Available from: http://www.vnitrnilekarstvi.eu/vnitri-lekarstvi-clanek/gestacni-diabetes-mellitus-59829?confirm_rules=1
- Kuhl C. 1998. Etiology and pathogenesis of gestational diabetes. *Diabetes Care* 21 Suppl 2:B19-26.
- Lao TT, Ho L-F, Chan BCP, Leung W-C. 2006. Maternal Age and Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* [Internet] 29:948 LP-949. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/29/4/948.abstract>

- Lee SY, Kim MT, Jee SH, Yang HP. 2005. Does long-term lactation protect premenopausal women against hypertension risk? A Korean women's cohort study. *Prev Med (Baltim)* 41:433–438.
- Lehnen H, Zechner U, Haaf T. 2013. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol Hum Reprod* [Internet] 19:415–422. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3690806/>
- Leiva A, Pardo F, Ramírez MA, Farías M, Casanello P, Sobrevia L. 2011. Fetoplacental Vascular Endothelial Dysfunction as an Early Phenomenon in the Programming of Human Adult Diseases in Subjects Born from Gestational Diabetes Mellitus or Obesity in Pregnancy. *Exp Diabetes Res* [Internet] 2011:349286. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226353/>
- Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C, Patane G, Boggi U, Piro S, Anello M, Bergamini E, Mosca F, Di Mario U, Del Prato S, Marchetti P. 2002. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and pro-apoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 51:1437–1442.
- Macfarlane CM, Tsakalakos N. 1988. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem* 6:68–73.
- Macones, GA, Stamilio, DM, Jungheim, E, Cahill, AG & Goetzinger K. 2008. “Discussion: ‘Lactation and midlife metabolic syndrome’ by Ram et al.” *Am J Obstet Gynecol* 197.
- Mancini, F; Vaccaro, O; Sabatino L et al. 1999. Pro 12 Ala substitution in the peroxisome proliferator activated receptor-gamma2 is not associated with type 2 diabetes. *Diabetes* 4:1466–1468.
- Marseille-Tremblay C, Ethier-Chiasson M, Forest J-C, Giguere Y, Masse A, Mounier C, Lafond J. 2008. Impact of maternal circulating cholesterol and gestational diabetes mellitus on lipid metabolism in human term placenta. *Mol Reprod Dev* 75:1054–1062.
- Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, Hosoda K, Matsumoto T, Mise H, Nishimura H, Yoshimasa Y, Tanaka I, Mori T, Nakao K. 1997. Nonadipose tissue production of

- leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 3:1029–1033.
- McGarry JD, Dobbins RL. 1999. Fatty acids, lipotoxicity and insulin secretion. *Diabetologia* 42:128–138.
- Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. 2007. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30 Suppl 2:S251-60.
- Metzger BE. 2008. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes. *N Engl J Med* [Internet] 358:1991–2002. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0707943>
- Micha R, Mozaffarian D. 2009. Trans fatty acids: effects on metabolic syndrome, heart disease and diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 5:335–344.
- Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. 1997. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4196–4200.
- Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. 1998. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22:1145–1158.
- Mori Y, Kim-Motoyama H, Katakura T, Yasuda K, Kadowaki H, Beamer BA, Shuldiner AR, Akanuma Y, Yazaki Y, Kadowaki T. 1998. Effect of the Pro12Ala variant of the human peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2 gene on adiposity, fat distribution, and insulin sensitivity in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun* 251:195–198.
- Murthy EK, Pavlić-Renar I MŽ. 2002. Diabetes and pregnancy. *Diabetol Croat* [Internet] 31:131–146. Available from: <http://www.remmedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Inzulinoва-rezistence-a-moznosti-jejiho-ovlivneni/6-F-wG.magarticle.aspx>
- Nagy L, Tontonoz P, Alvarez JG, Chen H, Evans RM. 1998. Oxidized LDL regulates macrophage gene expression through ligand activation of PPARgamma. *Cell* 93:229–240.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. 2005. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients

- with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653.
- National Diabetes Data Group. 1979. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 28:1039–1057.
- National Institutes of Health. 1984. Lowering Blood Cholesterol To Prevent Heart Disease. NIH Consensus Statement [Internet] 5:1–11. Available from: <https://consensus.nih.gov/1984/1984cholesterol047html.htm>
- Newbern D, Freemark M. 2011. Placental hormones and the control of maternal metabolism and fetal growth. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18:409–416.
- O'Reilly MW, Avalos G, Dennedy MC, O'Sullivan EP, Dunne F. 2011. Atlantic DIP: high prevalence of abnormal glucose tolerance post partum is reduced by breast-feeding in women with prior gestational diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 165:953–959.
- O'Sullivan JB MC. 1964. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 13:278–285.
- Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, Muraguchi M, Ouchi N, Takahashi M, Igura T, Inui Y, Kihara S, Nakamura T, Yamashita S, Miyagawa J, Funahashi T, Matsuzawa Y. 2000. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab* 32:47–50.
- Padayachee C, Coombes JS. 2015. Exercise guidelines for gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes* [Internet] 6:1033–1044. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515443/>
- Palinski W, Nicolaides E, Liguori A, Napoli C. 2009. Influence of Maternal Dysmetabolic Conditions During Pregnancy on Cardiovascular Disease. *J Cardiovasc Transl Res* [Internet] 2:277–285. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2719748/>
- Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. 2001. Muscle-derived interleukin-6: possible biological effects. *J Physiol* 536:329–337.
- Peraldi P, Hotamisligil GS, Buurman WA, White MF, Spiegelman BM. 1996. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibits insulin signaling through stimulation of the p55 TNF receptor and activation of sphingomyelinase. *J Biol Chem* 271:13018–13022.
- Perkins JM, Dunn JP, Jagasia SM. 2007. Perspectives in Gestational Diabetes Mellitus: A

- Review of Screening, Diagnosis, and Treatment. Clin Diabetes [Internet] 25:57 LP-62. Available from: <http://clinical.diabetesjournals.org/content/25/2/57.abstract>
- Piřhová P. 2008. Inzulinová rezistence a možnosti jejího ovlivnění. Remedica 18:42–48.
- Polák et al. 2006. Endokrinní funkce tukové tkáně v etiopatogenezi inzulinové rezistence. Interní medicína 10:443–446.
- Radaelli T, Varastehpour A, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. 2003. Gestational Diabetes Induces Placental Genes for Chronic Stress and Inflammatory Pathways. Diabetes [Internet] 52:2951 LP-2958. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/12/2951.abstract>
- Rieusset J, Andreelli F, Auboeuf D, Roques M, Vallier P, Riou JP, Auwerx J, Laville M, Vidal H. 1999. Insulin acutely regulates the expression of the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma in human adipocytes. Diabetes 48:699–705.
- Ringel J, Engeli S, Distler A, Sharma AM. 1999. Pro12Ala missense mutation of the peroxisome proliferator activated receptor gamma and diabetes mellitus. Biochem Biophys Res Commun 254:450–453.
- Rosen ED, MacDougald OA. 2006. Adipocyte differentiation from the inside out. Nat Rev Mol Cell Biol [Internet] 7:885–896. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm2066>
- Ryan EA, Enns L. 1988. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 67:341–347.
- Ryan EA, O’Sullivan MJ, Skyler JS. 1985. Insulin action during pregnancy. Studies with the euglycemic clamp technique. Diabetes 34:380–389.
- Sadler TW et al. 1989. Evidence of multifactorial origin of diabetes induced embryopathies. Diabetes 38.
- Saldeen P, Olofsson P, Laurini RN. 2002. Structural, functional and circulatory placental changes associated with impaired glucose metabolism. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 105:136–142.
- Sarraf P, Mueller E, Smith WM, Wright HM, Kum JB, Aaltonen LA, de la Chapelle A, Spiegelman BM, Eng C. 1999. Loss-of-function mutations in PPAR gamma associated with human colon cancer. Mol Cell 3:799–804.

- Seufert J, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. 1999. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 84:670–676.
- Shen W, Wang Z, Punyanita M, Lei J, Sinav A, Kral JG, Imielinska C, Ross R, Heymsfield SB. 2003. Adipose Tissue Quantification by Imaging Methods: A Proposed Classification. *Obes Res* [Internet] 11:5–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1894646/>
- Shin D, Lee KW, Song WO. 2015. Dietary Patterns during Pregnancy Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients* [Internet] 7:9369–9382. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4663600/>
- Shuai HL, Lin XZ, Chen DL, Li P, Luo X. 2016. Association between the PPARgamma Pro12Ala polymorphism and risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Genet Mol Res* 15.
- Schwartz MW, Porte DJ. 2005. Diabetes, obesity, and the brain. *Science* 307:375–379.
- Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, Stuebe A, McClure CK, Van Den Eeden SK, Thom D. 2010. Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study. *Am J Med* 123:863.e1-6.
- Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, Cauley JA. 2009. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol* 113:974–982.
- Siiteri PK. 1987. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 45:277–282.
- Sivan E, Homko CJ, Chen X, Reece EA, Boden G. 1999. Effect of insulin on fat metabolism during and after normal pregnancy. *Diabetes* 48:834–838.
- Sonagra AD, Biradar SM, K. D, Murthy D.S. J. 2014. Normal Pregnancy- A State of Insulin Resistance. *J Clin Diagn Res* [Internet] 8:CC01-CC03. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4290225/>
- Spellacy WN. 1982. Carbohydrate metabolism during treatment with estrogen, progestogen, and low-dose oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* [Internet] 142:732–734. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937816324796>

- Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, McGarry JD. 1997. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest* 100:398–403.
- Steinberg HO, Baron AD. 2002. Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 45:623–634.
- Stuebe A. 2015. Associations Among Lactation, Maternal Carbohydrate Metabolism, and Cardiovascular Health. *Clin Obstet Gynecol* 58:827–839.
- Stuebe AM, Schwarz EB, Grewen K, Rich-Edwards JW, Michels KB, Foster EM, Curhan G, Forman J. 2011. Duration of lactation and incidence of maternal hypertension: a longitudinal cohort study. *Am J Epidemiol* 174:1147–1158.
- Stumvoll M, Haring H. 2002. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes* 51:2341–2347.
- Škrha J. 2014. Doporučený postup péče o diabetes mellitus v těhotenství 2014. Česká Diabetol společnost [Internet]. Available from: <http://www.diabetesatehotenstvi.cz/doporuceny-postup-pece-o-diabetes-mellitus-v-tehotenstvi-2014>
- Šrámková, D, Kunešová, M, Hainer, V, Bendlová B. 2001. Gen PPARgamma ve středu zájmu obezitologů a diabetologů. 4:278–286.
- Šrámková, D; Kunešová, M; Hainer, V; Hill, M; Včelák, J; Bendlová B. 2002. Is Pro12ALA Polymorphism of the PPARgamma2 Gene Related to Obesity and Type 2 DiabetesMellitus in the Czech Population? *Ann N Y Acad Sci* 967:265–273.
- Tall AR, Wang N, Mucksavage P. 2001. Is it time to modify the reverse cholesterol transport model? *J Clin Invest* [Internet] 108:1273–1275. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC209451/>
- Tandon N, Gupta Y, Kalra S. 2015. Postpartum screening after gestational diabetes mellitus: Aiming for universal coverage. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet] 19:1–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4287751/>
- Tschritter O, Fritsche A, Thamer C, Haap M, Shirkavand F, Rahe S, Staiger H, Maerker E, Haring H, Stumvoll M. 2003. Plasma adiponectin concentrations predict insulin

- sensitivity of both glucose and lipid metabolism. *Diabetes* 52:239–243.
- Tura A, Grassi A, Winhofer Y, Guolo A, Pacini G, Mari A, Kautzky-Willer A. 2012. Progression to Type 2 Diabetes in Women with Former Gestational Diabetes: Time Trajectories of Metabolic Parameters. *PLoS One* [Internet] 7:e50419. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3503894/>
- Tyson JE, Felig P. 1971. Medical aspects of diabetes in pregnancy and the diabetogenic effects of oral contraceptives. *Med Clin North Am* 55:947–959.
- Varastehpour A, Radaelli T, Minium J, Ortega H, Herrera E, Catalano P, Hauguel-de Mouzon S. 2006. Activation of phospholipase A2 is associated with generation of placental lipid signals and fetal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 91:248–255.
- Vergroesen A. 1975. *Role of Fat in Human Nutrition*. Acad Press New York.
- Wang C, Li X, Huang Z, Qian J. 2013a. Quantitative assessment of the influence of PPARG P12A polymorphism on gestational diabetes mellitus risk. *Mol Biol Rep* 40:811–817.
- Wang L, Xu W, Wang X. 2016. Peroxisome proliferator-activated receptor Pro12Ala polymorphism and the risks of gestational diabetes mellitus: An updated meta-analysis of 12 studies. *Medicine (Baltimore)* 95:e5090.
- Wang YA, Nikravan R, Smith HC, Sullivan EA. 2013b. Higher prevalence of gestational diabetes mellitus following assisted reproduction technology treatment. *Hum Reprod* 28:2554–2561.
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AWJ. 2003. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 112:1796–1808.
- Weng SF, Redsell SA, Swift JA, Yang M, Glazebrook CP. 2012. Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 97:1019–1026.
- Werman A, Hollenberg A, Solanes G, Bjorbaek C, Vidal-Puig AJ, Flier JS. 1997. Ligand-independent activation domain in the N terminus of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma). Differential activity of PPARgamma1 and -2 isoforms and influence of insulin. *J Biol Chem* 272:20230–20235.

- WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus. 1980. Second Report. Tech Rep Ser 646.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. 2004. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047–1053.
- Wolf M, Sauk J, Shah A, Vossen Smirnakis K, Jimenez-Kimble R, Ecker JL, Thadhani R. 2003. Inflammation and Glucose Intolerance. *Diabetes Care* [Internet] 27:21 LP-27. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/1/21.abstract>
- Woollett LA. 2011. Review: Transport of maternal cholesterol to the fetal circulation. *Placenta* [Internet] 32, Supple:S218–S221. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400411000221>
- World Health Organization. 2013. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. Available from: [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition and diagnosis of diabetes_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition_and_diagnosis_of_diabetes_new.pdf)
- World Health Organization. 2016a. Global report on diabetes. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
- World Health Organization. 2016b. Obesity and overweight. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- World Health Organization. 2017. 10 facts on physical activity. Available from: http://www.who.int/features/factfiles/physical_activity/en/
- Xu Y, Shen S, Sun L, Yang H, Jin B, Cao X. 2014. Metabolic Syndrome Risk after Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet] 9:e87863. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909287/>
- Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. 2002. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 8:1288–1295.
- Yen CJ, Beamer BA, Negri C, Silver K, Brown KA, Yarnall DP, Burns DK, Roth J, Shuldiner AR. 1997. Molecular scanning of the human peroxisome proliferator activated receptor gamma (hPPAR gamma) gene in diabetic Caucasians:

- identification of a Pro12Ala PPAR gamma 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 241:270–274.
- Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. 2006. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 166:543–548.
- Zhang C, Williams MA, Sorensen TK, King IB, Kestin MM, Thompson M Lou, Leisenring WM, Dashow EE, Luthy DA. 2004. Maternal plasma ascorbic Acid (vitamin C) and risk of gestational diabetes mellitus. *Epidemiology* 15:597–604.
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. 1994. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 372:425–432.
- Ziegler A-G, Wallner M, Kaiser I, Rossbauer M, Harsunen MH, Lachmann L, Maier J, Winkler C, Hummel S. 2012. Long-Term Protective Effect of Lactation on the Development of Type 2 Diabetes in Women With Recent Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* [Internet]. Available from: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2012/10/11/db12-0393.abstract>

10 Přílohy

Příloha 1 Baeckeého dotazník habituální pohybové aktivity

Jméno a Příjmení _____

F BAECKEHO DOTAZNÍK HABITUÁLNÍ POHYBOVÉ AKTIVITY

1. Jaké je Vaše zaměstnání? _____
2. V práci sedíte nikdy / zřídka / někdy / často / vždy
3. V práci stojíte nikdy / zřídka / někdy / často / vždy
4. V práci chodíte nikdy / zřídka / někdy / často / vždy
5. V práci zvedáte těžká břemena nikdy / zřídka / někdy / často / vždy
6. Po práci jste unavený/á nikdy / zřídka / někdy / často / vždy
7. V práci se potíte nikdy / zřídka / někdy / často / vždy
8. V porovnání s jinými lidmi stejného věku je Vaše práce fyzicky
mnohem těžší / těžší / stejně náročná / lehčí / mnohem lehčí
9. Sportujete? ano / ne
Pokud ano, kterému sportu se věnujete nejvíce? _____
Kolik hodin týdně? méně než 1 / 1-2 / 2-3 / 3-4 / více než 4
Kolik měsíců v roce? méně než 1 / 1-3 / 4-6 / 7-9 / více než 9
Jestliže se věnujete ještě jinému sportu, o jaký sport se jedná? _____
Kolik hodin týdně? méně než 1 / 1-2 / 2-3 / 3-4 / více než 4
Kolik měsíců v roce? méně než 1 / 1-3 / 4-6 / 7-9 / více než 9
10. V porovnání s jinými lidmi stejného věku je Vaše fyzická aktivita ve volném čase
mnohem větší / větší / stejná / menší / mnohem menší
11. Zapotíte se i ve volném čase velmi často / často / někdy / zřídka / nikdy
12. Ve volném čase sportujete nikdy / zřídka / někdy / často / velmi často
13. Ve volném čase sledujete TV nikdy / zřídka / někdy / často / velmi často
14. Ve volném čase chodíte nikdy / zřídka / někdy / často / velmi často
15. Ve volném čase jezdíte na kole nikdy / zřídka / někdy / často / velmi často
16. Kolik minut denně Vám zabere cesta pěšky (na kole) do práce a z práce (školy, na nákupy)?
méně než 5 / 5-15 / 15-30 / 30-45 / více než 45

Tabulka 8a Glukózový metabolismus

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
	GDM				Kontroly				
G0	4,99	0,470	4,90	4,9; 5,0	4,66	0,678	4,60	4,4; 4,7	0,000
I0	7,04	4,826	5,70	5,4; 6,3	6,49	5,036	4,95	4,1; 5,9	0,000
AucG7	1131	204,0	1102	1066,5; 1132,5	1033	252,5	1017	985,5; 1059,0	0,000
AucI7	6768	3575,8	5955	5320,5; 6432,0	6198	3718,0	5636	4743,0; 6025,5	0,241
index HOMA-R	1,6	1,20	1,3	1,20; 1,40	1,4	1,20	1,0	0,80; 1,28	0,010
index HOMA-F	96,6	59,61	83,2	75,39; 89,09	132,7	118,38	96,0	77,78; 120	0,015
index MATSUDA	7,5	4,06	6,8	6,27; 7,43	8,6	3,42	8,8	7,61; 9,64	0,006
index CEDERHOLM	61,8	16,42	61,6	59,29; 63,80	70,0	18,96	68,1	62,58; 72,06	0,003

GDM n=233, Kontroly n=61

Tabulka 8b Glukózový metabolismus

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
GDM nekojící				Kontroly nekojící					
G0	5,06	0,482	5,00	4,9; 5,1	4,65	0,69	4,60	4,4; 4,7	0,000
I0	7,89	5,398	6,70	5,9; 7,4	6,54	5,07	5,00	4,2; 5,9	0,003
AucG7	1126	204,4	1073	1059,0; 1120,5	1035	256,2	1017	985,5; 1060,5	0,001
AucI7	7406	3861,7	6541	5913,0; 7026,0	6224	3745,5	5366	4743,0; 6025,5	0,020
index HOMA-R	1,8	1,37	1,5	1,34; 1,66	1,4	1,21	1,0	0,80; 1,30	0,000
index HOMA-F	102,3	62,73	89,2	81,43; 100,0	134,0	119,02	98,0	80,0; 120,0	0,101
index MATSUDA	6,7	3,32	6,2	5,70; 6,79	8,6	3,44	8,7	7,61; 9,40	0,000
index CEDERHOLM	60,9	15,91	61,8	59,29; 64,88	69,8	19,06	68,1	60,96; 70,99	0,005
GDM kojící				Kontroly nekojící					
G0	4,87	0,427	4,80	4,7; 5,0	4,65	0,69	4,60	4,4; 4,7	0,000
I0	5,66	3,300	5,00	4,3; 5,4	6,54	5,07	5,00	4,2; 5,9	0,557
AucG7	1139	204,2	1130	1083,0; 1158,0	1035	256,2	1017	985,5; 1060,5	0,001
AucI7	5785	2834,6	5129	4590,0; 5902,5	6224	3745,5	5366	4743,0; 6025,5	0,455
index HOMA-R	1,2	0,75	1,1	0,94; 1,2	1,4	1,21	1,0	0,80; 1,30	0,840
index HOMA-F	87,3	53,21	71,6	66,15; 80,0	134,0	119,02	98,0	80,0; 120,0	0,001
index MATSUDA	8,7	4,75	7,9	7,36; 8,63	8,6	3,44	8,7	7,61; 9,40	0,507
index CEDERHOLM	63,2	17,16	61,4	56,66; 66,25	69,8	19,06	68,1	60,96; 70,99	0,021
GDM nekojící				GDM kojící					
G0	5,06	0,482	5,00	4,9; 5,1	4,87	0,427	4,80	4,7; 5,0	0,003
I0	7,89	5,398	6,70	5,9; 7,4	5,66	3,300	5,00	4,3; 5,4	0,000
AucG7	1126	204,4	1073	1059,0; 1120,5	1139	204,2	1130	1083,0; 1158,0	0,445
AucI7	7406	3861,7	6541	5913,0; 7026,0	5785	2834,6	5129	4590,0; 5902,5	0,001
index HOMA-R	1,8	1,37	1,5	1,34; 1,66	1,2	0,75	1,1	0,94; 1,2	0,000
index HOMA-F	102,3	62,73	89,2	81,43; 100,0	87,3	53,21	71,6	66,15; 80,0	0,010
index MATSUDA	6,7	3,32	6,2	5,70; 6,79	8,7	4,75	7,9	7,36; 8,63	0,000
index CEDERHOLM	60,9	15,91	61,8	59,29; 64,88	63,2	17,16	61,4	56,66; 66,25	0,629

GDM n=233, GDM kojící n=89, GDM nekojící n=144, Kontroly n=59

Tabulka 9a Lipidový metabolismus

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
	GDM				Kontroly				
Cholesterol	4,67	0,842	4,63	4,52; 4,78	4,48	0,792	4,41	4,23; 4,65	0,100
HDL	1,61	0,390	1,57	1,50; 1,65	1,62	0,461	1,57	1,45; 1,64	0,678
TG	0,95	0,744	0,75	0,71; 0,81	0,96	0,466	0,85	0,72; 0,94	0,187
LDL	2,62	0,770	2,56	2,47; 2,67	2,43	0,579	2,46	2,21; 2,64	0,076
VMK0	0,59	0,248	0,54	0,50; 0,60	0,53	0,243	0,46	0,39; 0,61	0,126
VMK60	0,11	0,071	0,09	0,08; 0,09	0,11	0,140	0,08	0,07; 0,10	0,446
VMK120	0,05	0,036	0,04	0,03; 0,04	0,05	0,037	0,05	0,03; 0,06	0,337
VMK180	0,25	0,268	0,15	0,12; 0,19	0,25	0,262	0,15	0,10; 0,24	0,968

GDM n=233, Kontroly n=61

Tabulka 9b Lipidový metabolismus

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
GDM nekojící				Kontroly nekojící					
Cholesterol	4,76	0,862	4,78	4,60; 4,94	4,49	0,792	4,41	4,23; 4,65	0,027
HDL	1,56	0,413	1,48	1,40; 1,57	1,62	0,468	1,57	1,45; 1,65	0,392
TG	1,10	0,870	0,89	0,78; 0,99	0,96	0,469	0,85	0,73; 0,95	0,521
LDL	2,70	0,768	2,62	2,50; 2,79	2,43	0,580	2,46	2,21; 2,64	0,018
VMK0	0,53	0,219	0,50	0,45; 0,56	0,53	0,241	0,46	0,39; 0,61	0,904
VMK60	0,11	0,073	0,09	0,07; 0,10	0,11	0,140	0,08	0,07; 0,10	0,522
VMK120	4005	0,037	0,04	0,03; 0,04	0,05	0,037	0,05	0,03; 0,06	0,363
VMK180	0,24	0,257	0,13	0,09; 0,17	0,25	0,266	0,15	0,10; 0,24	0,588
GDM kojící				Kontroly nekojící					
Cholesterol	4,53	0,794	4,45	4,19; 4,62	4,49	0,792	4,41	4,23; 4,65	0,874
HDL	1,70	0,334	1,71	1,62; 1,75	1,62	0,468	1,57	1,45; 1,65	0,040
TG	0,71	0,366	0,61	0,55; 0,68	0,96	0,469	0,85	0,73; 0,95	0,000
LDL	2,51	0,762	2,44	2,20; 2,64	2,43	0,580	2,46	2,21; 2,64	0,708
VMK0	0,68	0,267	0,65	0,54; 0,71	0,53	0,241	0,46	0,39; 0,61	0,001
VMK60	0,10	0,063	0,09	0,07; 0,10	0,11	0,140	0,08	0,07; 0,10	0,611
VMK120	0,05	0,035	0,04	0,03; 0,04	0,05	0,037	0,05	0,03; 0,06	0,240
VMK180	0,29	0,282	0,20	0,11; 0,27	0,25	0,266	0,15	0,10; 0,24	0,367
GDM nekojící				GDM kojící					
Cholesterol	4,76	0,862	4,78	4,60; 4,94	4,53	0,794	4,45	4,19; 4,62	0,040
HDL	1,56	0,413	1,48	1,40; 1,57	1,70	0,334	1,71	1,62; 1,75	0,001
TG	1,10	0,870	0,89	0,78; 0,99	0,71	0,366	0,61	0,55; 0,68	0,000
LDL	2,70	0,768	2,62	2,50; 2,79	2,51	0,762	2,44	2,20; 2,64	0,045
VMK0	0,53	0,219	0,50	0,45; 0,56	0,68	0,267	0,65	0,54; 0,71	0,000
VMK60	0,11	0,073	0,09	0,07; 0,10	0,10	0,063	0,09	0,07; 0,10	0,899
VMK120	0,05	0,037	0,04	0,03; 0,04	0,05	0,035	0,04	0,03; 0,04	0,619
VMK180	0,24	0,257	0,13	0,09; 0,17	0,29	0,282	0,20	0,11; 0,27	0,089

GDM n=233, GDM kojící n=89, GDM nekojící n=144, Kontroly n=59

Tabulka 10a Antropometrické parametry

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
	GDM				Kontroly				
Břicho obvod	89,3	11,26	87,5	85,0; 88,6	85,4	9,22	83,8	80,0; 87,5	0,012
Gluteální obvod	101,1	10,01	100,0	98,0; 101,0	100,1	8,24	99,0	97,8; 101,0	0,656
Pas obvod	78,8	10,82	76,0	74,0; 78,0	75,3	8,67	73,3	70,8; 76,0	0,025
BMI	24,2	5,00	23,1	22,09; 24,24	23,1	4,09	21,8	20,97; 24,10	0,173
WHR	0,78	0,06	0,77	0,76; 0,78	0,75	0,05	0,75	0,73; 0,77	0,004
BAI	28,8	5,05	28,2	27,06; 29,16	27,6	4,10	26,8	26,13; 27,86	0,076
% tuku	31,2	8,13	30,7	29,40; 32,60	29,1	7,07	28,0	26,5; 32,4	0,075
Krevní tlak sTK/dTK	110/71	13/10	111/70	109/69; 113/71	110/70	15/10	111/69	106/65; 117/74	0,87/0,23

GDM n=233, Kontroly n=61

Tabulka 10b Antropometrické parametry

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
GDM nekojící				Kontroly nekojící					
Břicho obvod	91,1	11,59	88,6	85,7; 92,0	85,6	9,27	84,3	80,0; 87,7	0,001
Gluteální obvod	102,6	10,58	101,0	99,0; 104,0	100,6	8,05	99,5	98,0; 101,5	0,004
Pas obvod	80,4	11,27	78,0	75,8; 80,2	75,4	8,79	73,7	71,0; 76,0	0,004
BMI	25,0	5,28	24,0	22,74; 24,84	23,2	4,07	22,1	21,03; 24,10	0,028
WHR	0,78	0,07	0,77	0,76; 0,78	0,75	0,05	0,75	0,73; 0,76	0,001
BAI	29,6	5,21	29,0	27,24; 30,02	27,8	4,07	26,1	26,13; 27,86	0,018
% tuku	32,5	8,19	32,7	30,7; 34,8	29,5	6,91	28,1	26,5; 32,4	0,010
Krevní tlak sTK/dTK	111/71	14/10	111/70	107/69; 114/72	110/70	15/10	111/69	106/65; 117/74	0,85/0,28
GDM kojící				Kontroly nekojící					
Břicho obvod	86,5	10,14	84,5	81,8; 88,0	85,6	9,27	84,3	80,0; 87,7	0,636
Gluteální obvod	98,7	8,50	97,5	95,1; 100,1	100,6	8,05	99,5	98,0; 101,5	0,141
Pas obvod	76,4	9,63	73,5	71,5; 76,0	75,4	8,79	73,7	71,0; 76,0	0,639
BMI	22,9	4,24	22,8	20,5; 23,54	23,2	4,07	22,1	21,03; 24,10	0,462
WHR	0,77	0,05	0,77	0,76; 0,78	0,75	0,05	0,75	0,73; 0,76	0,014
BAI	27,7	4,54	27,1	26,22; 28,35	27,8	4,07	26,1	26,13; 27,86	0,893
% tuku	29,0	7,58	28,7	25,3; 30,3	29,5	6,91	28,1	26,5; 32,4	0,660
Krevní tlak sTK/dTK	111/71	11/10	111/70	109/67; 113/73	110/70	15/10	111/69	106/65; 117/74	0,92/0,42
GDM nekojící				GDM kojící					
Břicho obvod	91,1	11,59	88,6	85,7; 92,0	86,5	10,14	84,5	81,8; 88,0	0,003
Gluteální obvod	102,6	10,58	101,0	99,0; 104,0	98,7	8,50	97,5	95,1; 100,1	0,004
Pas obvod	80,4	11,27	78,0	75,8; 80,2	76,4	9,63	73,5	71,5; 76,0	0,007
BMI	25,0	5,28	24,0	22,74; 24,84	22,9	4,24	22,8	20,5; 23,54	0,001
WHR	0,78	0,07	0,77	0,76; 0,78	0,77	0,05	0,77	0,76; 0,78	0,496
BAI	29,6	5,21	29,0	27,24; 30,02	27,7	4,54	27,1	26,22; 28,35	0,008
% tuku	32,5	8,19	32,7	30,7; 34,8	29,0	7,58	28,7	25,3; 30,3	0,001
Krevní tlak sTK/dTK	111/71	14/10	111/70	107/69; 114/72	111/71	11/10	111/70	109/67; 113/73	0,86/0,68

GDM n=233, GDM kojící n=89, GDM nekojící n=144, Kontroly n=59

Tabulka 11a Nutriční příjem

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
	GDM				Kontroly				
Sacharidy g	255,5	55,65	251,9	242,3; 259,1	249,0	60,34	247,2	224,1; 270,6	0,519
Proteiny g	74,5	17,33	72,7	71,4; 76,1	69,3	14,4	65,4	62,7; 72,1	0,021
Lipidy g	84,4	20,61	82,8	79,0; 86,8	74,7	18,82	76,8	66,8; 83,3	0,003
Energetický příjem	8800	1645	8781	8531; 9056	8085	1883,3	8087	7709; 8685	0,007
Vápník	838	337,5	782	731,0; 826,2	733	254,7	684	626,3; 770,0	0,050
Vláknina	13,7	5,28	13,0	12,33; 13,59	14,5	5,8	13,4	12,01; 15,0	0,287

GDM n=233, Kontroly n=61

Tabulka 11b Nutriční příjem

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
GDM nekojící				Kontroly nekojící					
Sacharidy g	249,7	50,48	243,0	232,5; 255,9	246,4	59,54	243,0	223,5; 255,9	0,762
Proteiny g	72,2	18,44	70,5	67,4; 72,6	69,3	14,7	65,4	62,3; 72,1	0,332
Lipidy g	81,8	18,66	81,2	75,9; 83,4	75,4	18,74	76,8	67,3; 84,7	0,065
Energetický příjem	8605	1497,2	8665	8302; 8939	8070	1913,4	8040	7705; 8689	0,060
Vápník	811	345,8	746	680,8; 795,3	738	257,5	699	631,0; 787,3	0,344
Vláknina	13,3	5,19	12,9	12; 13,63	14,1	5,28	13,3	12,00; 14,77	0,244
GDM kojící				Kontroly nekojící					
Sacharidy g	264,9	62,29	260,7	246,9; 286,1	246,4	59,54	243,0	223,5; 255,9	0,082
Proteiny g	78,2	14,72	77,6	74,9; 82,5	69,3	14,7	65,4	62,3; 72,1	0,000
Lipidy g	88,6	22,92	86,8	79,6; 91,5	75,4	18,74	76,8	67,3; 84,7	0,001
Energetický příjem	9116	1824,7	9062	8581; 9363	8070	1913,4	8040	7705; 8689	0,001
Vápník	883	320,5	844	772,0; 938,0	738	257,5	699	631,0; 787,3	0,001
Vláknina	14,3	5,39	13,0	12,0; 14,72	14,1	5,28	13,3	12,00; 14,77	0,952
GDM nekojící				GDM kojící					
Sacharidy g	249,7	50,48	243,0	232,5; 255,9	264,9	62,29	260,7	246,9; 286,1	0,355
Proteiny g	72,2	18,44	70,5	67,4; 72,6	78,2	14,72	77,6	74,9; 82,5	0,000
Lipidy g	81,8	18,66	81,2	75,9; 83,4	88,6	22,92	86,8	79,6; 91,5	0,023
Energetický příjem	8605	1497,2	8665	8302; 8939	9116	1824,7	9062	8581; 9363	0,027
Vápník	811	345,8	746	680,8; 795,3	883	320,5	844	772,0; 938,0	0,044
Vláknina	13,3	5,19	12,9	12; 13,63	14,3	5,39	13,0	12,0; 14,72	0,190

GDM n=233, GDM kojící n=89, GDM nekojící n=144, Kontroly n=59

Tabulka 12 Pohybová aktivita

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
GDM				Kontroly					
Work index	2,5	0,63	2,4	2,25; 2,63	2,2	0,55	2,10	1,88; 2,13	0,000
Sport index	2,6	0,60	2,5	2,50; 2,50	2,8	0,72	2,8	2,5; 3,0	0,022
Leisure index	3,3	0,57	3,3	3,25; 3,25	3,3	0,62	3,3	3,0; 3,5	0,769

GDM n=233, Kontroly n=61

Tabulka 13 Glukózový metabolismus Kontrolní skupiny žen v závislosti na genotypu

Parametr	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	Průměr	SD	Medián	95% LCL; 95% UCL	P
	Kontroly AP				Kontroly PP				
G0	4,90	0,392	4,90	4,5; 5,3	4,60	0,742	4,55	4,4; 4,7	0,020
I0	9,86	8,447	7,00	3,7; 11,7	5,59	3,272	4,50	3,9; 5,1	0,022
AucG7	1120	153,0	1103	1009,5; 1305,0	1004	280,3	992	904,5; 1045,5	0,008
AucI7	8125	6340,0	7266	4122,0; 8785,5	5775	2321,3	5232	4438,5; 5932,5	0,094
index HOMA-R	2,1	1,80	1,6	0,79; 2,86	1,2	0,93	0,9	0,75; 1,06	0,012
index HOMA-F	152	150,8	82	74,0; 204,4	127	113,0	98	75,0; 120,0	0,866
index MATSUDA	6,2	3,08	5,1	4,19; 9,18	9,2	3,34	9,1	8,05; 11,06	0,012
index CEDERHOLM	58,6	16,28	56,1	42,07; 69,72	73,2	19,24	68,70	63,78; 74,68	0,137

AP n=14; PP n=44